



Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Tumori ginecologici

Indice

1. Introduzione

2. Carcinoma della vulva

2.1. Epidemiologia

2.2. Screening e prevenzione

2.3. Diagnosi

2.4. Stadiazione

2.5. Terapia

2.5.1 Chirurgia

2.5.2. Radioterapia adiuvante

2.5.3. Radioterapia o chemioradioterapia neoadiuvante o esclusiva

2.6. Diagrammi di flusso

3. Carcinoma della cervice uterina

3.1. Epidemiologia

3.2. Screening e prevenzione

3.3. Diagnosi

3.4. Stadiazione

3.5. Terapia

3.5.1. Malattia iniziale

3.5.1.1. Stadio FIGO (2018) Ia₁-Ia₂

3.5.1.2 Stadio FIGO (2018) Ib₁-Ib₂ e IIa₁

3.5.2. Malattia avanzata

3.5.2.1. Stadio FIGO IB3-Iva

3.5.2.2. Stadio FIGO IV B, recidiva a distanza, recidiva loco-regionale non trattabile con chirurgia o radioterapia

3.6 Diagrammi di flusso

4. Carcinoma dell'endometrio

4.1. Epidemiologia

4.2. Screening

4.3. Diagnosi

4.4. Stadiazione

4.5. Terapia

- 4.5.1 Terapia conservativa
 - 4.5.2. Malattia in apparente stadio clinico iniziale
 - 4.5.2.1 Chirurgia
 - 4.5.2.2. Terapia adiuvante post-chirurgica
 - 4.5.3. Malattia in stadio clinico III-IV
 - 4.6. Diagrammi di flusso
- 5. Carcinoma dell'ovaio
 - 5.1. Epidemiologia
 - 5.2. Screening e prevenzione
 - 5.3. Diagnosi
 - 5.4. Stadiazione
 - 5.5. Terapia primaria
 - 5.5.1. Chirurgia
 - 5.5.2. Chemioterapia
 - 5.5.2.1. Chemioterapia negli stadi iniziali
 - 5.5.2.2. Chemioterapia negli stadi avanzati
 - 5.6. Terapia della recidiva
 - 5.7. Diagrammi di flusso
- 6. Bibliografia

1. Introduzione

È fortemente consigliato discutere le decisioni diagnostico-terapeutiche per ogni singolo paziente con neoplasia ginecologica all'interno del gruppo oncologico multidisciplinare (GOM). In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nel percorso terapeutico dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture di riferimento dove tali competenze sono disponibili.

2. Carcinoma della vulva

2.1. Epidemiologia

Le neoplasie maligne della vulva costituiscono il 3-5% dei tumori ginecologici, e in circa l'80-90% dei casi sono rappresentate dal carcinoma a cellule squamose. L'incidenza di questo tumore è di 1-2 casi: 100.000 nella popolazione femminile generale e di 20: 100.000 nelle donne oltre 65 anni.

Il GLOBOCAN, che ha stimato l'incidenza e la mortalità di 36 tipi di cancro nel mondo nel 2020, ha riportato che vi sono stati in quell'anno 45.240 nuovi casi di carcinoma vulvare e 17.427 decessi per questa patologia.

Il lichen sclerosus è una lesione preneoplastica perché il 3-5% delle donne con questa patologia possono sviluppare un carcinoma invasivo, mentre la VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia) è una neoplasia intraepiteliale che comprende due varianti, con patogenesi, storia naturale e prognosi assai diverse. La VIN classica o indifferenziata ha un picco di incidenza intorno a 45-50 anni, è correlata al virus del papilloma umano (HPV), è spesso multifocale e/o multicentrica, ed ha un rischio di progressione basso, mentre la VIN cheratinizzante o differenziata insorge verso i 65 anni, non è HPV-correlata, è monofocale e monocentrica, è spesso associata a lichen sclerosus, ed ha un rischio elevato di progressione verso il carcinoma invasivo.

2.2. Screening e prevenzione

Non esiste uno screening per il carcinoma della vulva. La vaccinazione anti-HPV potrà verosimilmente ridurre l'incidenza di VIN classica, ma non della VIN cheratinizzante.

2.3. Diagnosi

L'esame ginecologico, con ispezione e palpazione, consente di diagnosticare un carcinoma invasivo nella quasi totalità dei casi, e di valutare l'eventuale estensione al perineo, alla vagina, all'uretra e

all' ano. La biopsia è necessaria in presenza di ogni lesione vegetante o ulcerativa della vulva, possibilmente con bisturi che è in grado di modulare sia la profondità sia l'estensione del prelievo e di eseguire biopsie sia incisionali sia escissionali.

2.4 Stadiazione

Il carcinoma vulvare è stadiato secondo la classificazione clinico-chirurgica della FIGO (2021). Come raccomandato nella revisione della stadiazione FIGO del 2021, in considerazione del rilevante ruolo prognostico, il patologo deve specificare se il carcinoma a cellule squamose della vulva è correlato o non correlato all' HPV, e questo può essere valutato sia con l'immunoistochimica per p16 sia con il test molecolare per HPV. I tumori HPV-correlati hanno una prognosi migliore.

Nel referto istopatologico dovrebbe inoltre essere riportata anche l'eventuale presenza dell'interessamento degli spazi perineurali (PNI), che sembra essere un fattore prognostico sfavorevole.

L'RX torace e la colposcopia fanno parte del work-up clinico. La TC addome con mdc deve comprendere anche lo studio delle regioni inguinali ed è indispensabile nelle pazienti con neoplasia localmente avanzata, con sospetto coinvolgimento degli organi vicini o con linfadenopatie dubbie. Nel sospetto clinico di estensione di malattia agli organi pelvici, in previsione di una corretta pianificazione chirurgica, sarà inoltre necessario lo studio RM addome inferiore con mdc per valutare il coinvolgimento delle singole strutture interessate e il loro grado di infiltrazione. La cistoscopia e la rettoscopia vengono eseguite su indicazione clinica.

2.5. Terapia

2.5.1. Chirurgia

La chirurgia è un momento fondamentale della terapia e consiste nella vulvectomy radicale totale o settoriale (in rapporto alle dimensioni e alla localizzazione del tumore, alle eventuali lesioni associate e alle caratteristiche anatomiche della vulva) associata alla linfadenectomia inguino-femorale. La vulvectomy radicale con linfadenectomia inguino-femorale bilaterale en-block è stata a lungo considerata il trattamento standard, con una sopravvivenza a 5 anni del 70–93% nelle pazienti a linfonodi negativi e del 25–41% in quelle a linfonodi positivi, ma con una percentuale non trascurabile di sequele post-chirurgiche (deiscenza della sutura, disfunzioni sessuali, linfocele,

linfedema degli arti inferiori). Per ridurre la morbidità postoperatoria, negli ultimi decenni è stata ridotta l'estensione della exeresi vulvare, con il ricorso, quando possibile, alla vulvectomy settoriale o alla exeresi locale radicale, eseguendo la linfadenectomia con incisioni inguinali separate. Questo tempo chirurgico non è necessario quando l'invasione stromale è ≤ 1 mm.

Le linee guida della Società Europea di Ginecologia Oncologica (ESGO) raccomandano un margine libero di escissione chirurgica di almeno 10 mm, e considerano accettabile un margine più ristretto nel caso di neoplasie che giungono in prossimità delle strutture della linea mediana (clitoride, uretra e ano) per preservarne la funzione. Altri autori suggeriscono 8 mm o addirittura 5 mm quale valore di cut-off per il margine chirurgico. Altri ancora ritengono che la presenza di VIN differenziata con o senza lichen sul bordo chirurgico sia un fattore di rischio di ricaduta locale maggiore di qualunque distanza tra il tumore e il bordo di exeresi chirurgica.

Oggi la linfadenectomia pelvica può trovare indicazione solo nei rari casi di linfonodi pelvici *bulky* all'imaging preoperatorio. La linfadenectomia inguino-femorale può essere sostituita dalla biopsia del linfonodo sentinella in donne con neoplasia unifocale, in stadio iniziale, di diametro < 4 cm e con negatività clinico-radiologica dei linfonodi inguinali.

Come dimostrato dallo studio GROINSS-IV in presenza di un linfonodo sentinella positivo, la radioterapia inguino-femorale è una alternativa sicura ed associata ad una minore morbidità nelle pazienti con micrometastasi (< 2 mm) rispetto alla linfadenectomia inguino-femorale, che rimane ad oggi il trattamento standard in quelle con macrometastasi (≥ 2 mm).

È consigliabile che la paziente con carcinoma vulvare invasivo sia operata in un centro con disponibilità della consulenza di un chirurgo plastico, ed è auspicabile che il numero di casi sottoposti a vulvectomy radicale ogni anno per centro sia almeno 5.

2.5.2. Radioterapia adiuvante

La radioterapia adiuvante trova indicazione in presenza di margini chirurgici positivi non radicalizzabili o di metastasi linfonodali inguinali (soprattutto se in numero ≥ 2 ovvero con diffusione extracapsulare). Alcuni autori consigliano la radioterapia adiuvante in presenza di un coinvolgimento linfonodale indipendentemente dal numero dei linfonodi metastatici, soprattutto se vi è interessamento degli spazi linfovaskolari (LVSI). Anche il PNI potrebbe essere considerato in combinazione con altri fattori di rischio nella pianificazione del trattamento adiuvante.

La radioterapia adiuvante andrebbe iniziata quanto prima, preferibilmente entro 6 settimane dall'intervento chirurgico. Uno studio del National Cancer Data Base (NCDB) su donne con

carcinoma a cellule squamose della vulva con linfonodi positivi ha dimostrato infatti che l'intervallo di tempo tra la chirurgia iniziale ed il completamento della radioterapia adiuvante era un fattore prognostico indipendente per l'outcome clinico. Infatti la sopravvivenza mediana era 56.1 mesi e 45.4 mesi a seconda che tale intervallo fosse ≤ 104 giorni ovvero ≥ 105 giorni, rispettivamente (aumentato rischio di morte di 0.4% per ogni giorno in più rispetto al valore soglia di 104, Hazard Ratio (HR)= 1.004, 95% Confidence Interval (CI)= 1.001–1.007). In un altro studio del NCDB l'aggiunta della chemioterapia adiuvante riduceva significativamente il rischio di morte in pazienti con linfonodi positivi trattati con radioterapia adiuvante, con HR= 0.62 (95% CI= 0.48-0.79). Si può aggiungere al trattamento radiante adiuvante un farmaco chemioterapico radiosensibilizzante, anche basandosi sull'evidenza di neoplasie squamose di altri distretti, quali testa-collo, cervice uterina e canale anale. La radioterapia adiuvante sulle stazioni linfonodali deve includere i linfonodi iliaci esterni, gli otturatori, gli iliaci interni e i linfonodi inguinali. La dose totale del trattamento adiuvante è di 45-50.4 Gy (1.8 Gy per frazione).

2.5.3. Trattamento radioterapico o chemio-radioterapico esclusivo

Non vi è accordo in letteratura per quanto riguarda la definizione di carcinoma vulvare localmente avanzato. Le definizioni proposte dai diversi autori sottendono il concetto che la vulvectomy radicale con linfadenectomia inguino-femorale non è fattibile per l'impossibilità a rimuovere in tumore primario con margini chirurgici adeguati e/o per la presenza di linfonodi inguinali fissi rispetto alle fasce, ai muscoli e ai vasi.

I tumori localmente avanzati sono trattati con radioterapia o chemio-radioterapia esclusiva. La chemio-radioterapia dovrebbe essere considerata il trattamento di scelta in pazienti con neoplasie voluminose che potrebbero essere rimosse soltanto con intervento eviscerativo o che comunque richiederebbe una derivazione urinaria o intestinale. In alcuni casi accuratamente selezionati una chemio-radioterapia con intento neoadiuvante potrebbe essere presa in considerazione per evitare una chirurgia ultra- demolitiva, poiché questo trattamento potrebbe ridurre le dimensioni e l'estensione del tumore primario rendendo possibile una successiva chirurgia con approccio individualizzato e non esente da sequele non trascurabili (deiscenza della sutura, infezioni, necrosi, linfoceli, linfedemi).

È importante ridurre i ritardi anche nel trattamento radioterapico del carcinoma vulvare avanzato perché, come dimostrato da uno studio retrospettivo del NCDB su 2378 donne con questa patologia, un ritardo nel tempo di completamento della radioterapia peggiora la sopravvivenza

indipendentemente dall' associazione o meno della chemioterapia concomitante. Dopo chemio-radioterapia, la linfadenectomia inguino-femorale dovrebbe essere presa in considerazione solo in pazienti con linfonodi positivi alla diagnosi che abbiano mostrato una significativa risposta clinica anche a livello del tumore primario. La chemio-radioterapia concomitante può rappresentare la terapia definitiva soprattutto in caso di risposta completa patologica dimostrata da biopsie post-trattamento. Il cisplatino con schedula settimanale o la combinazione di cisplatino e 5-fluorouracile sono gli agenti chemioterapici più utilizzati in questo setting clinico. La dose totale di radioterapia raccomandata nel trattamento radicale nella malattia non resecabile è 59.4-64.8 Gy (1.8 Gy per frazione). In casi selezionati di malattia bulky primaria o coinvolgimento di grandi linfadenopatie può essere raggiunta la dose totale di 70 Gy

Nella malattia recidivante, persistente o metastatica non più trattabile con chirurgia e/o radioterapia è proponibile una chemioterapia personalizzata a scopo palliativo, per lo più a base di platino e/o taxolo. Recenti dati dello studio KEYNOTE-158 hanno evidenziato che il pembrolizumab ha ottenuto risposte anche in pazienti con carcinoma vulvare pretrattate. Questo farmaco non è attualmente prescrivibile in Italia per questa indicazione.

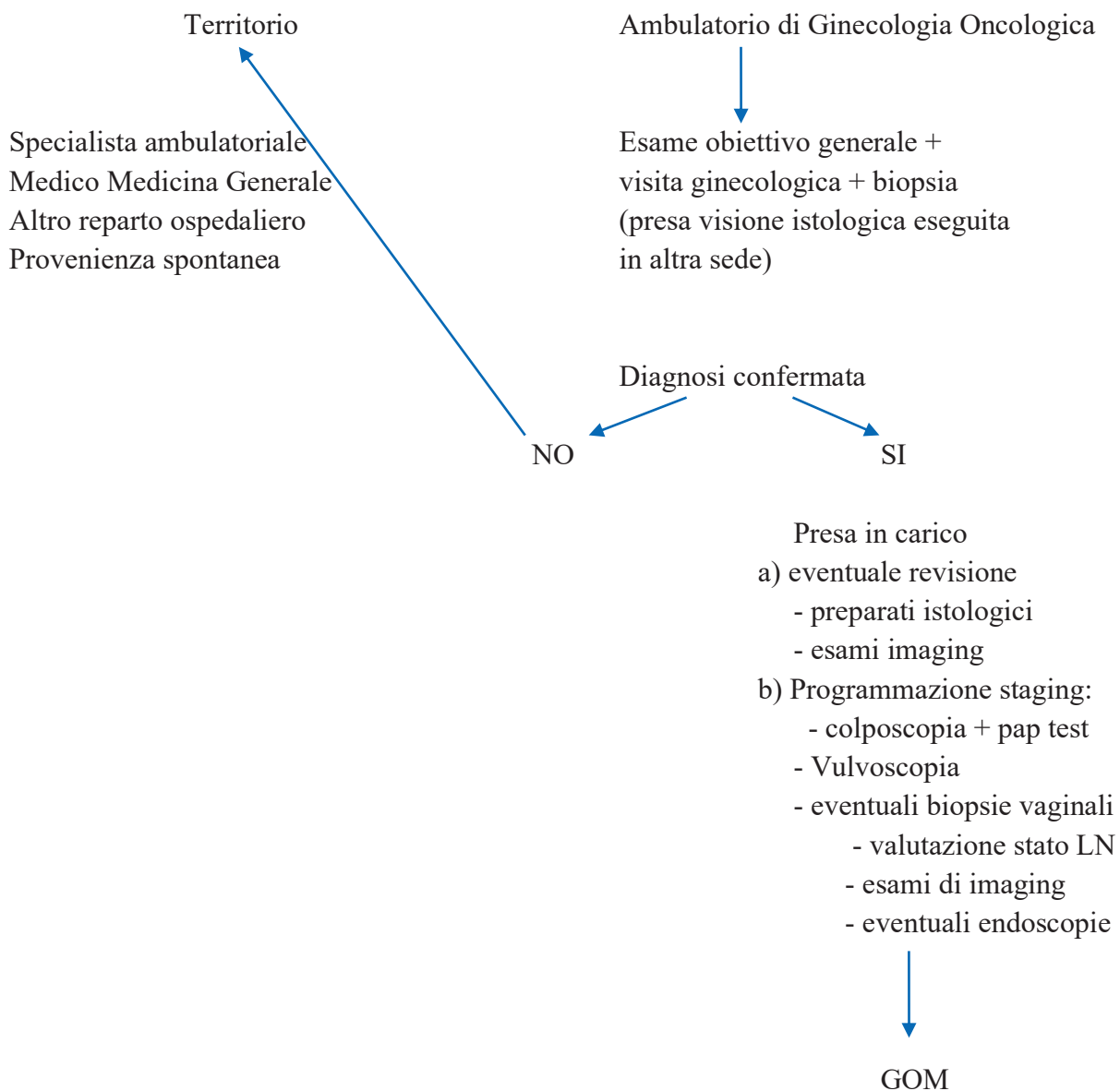
L' elettrochemioterapia può essere utilizzata con intento palliativo in casi accuratamente selezionati di pazienti con recidiva locale.

Terapia di supporto

La terapia di supporto trova indicazione nella palliazione dei sintomi e diventa la scelta definitiva quando non ci sono più opzioni di cura.

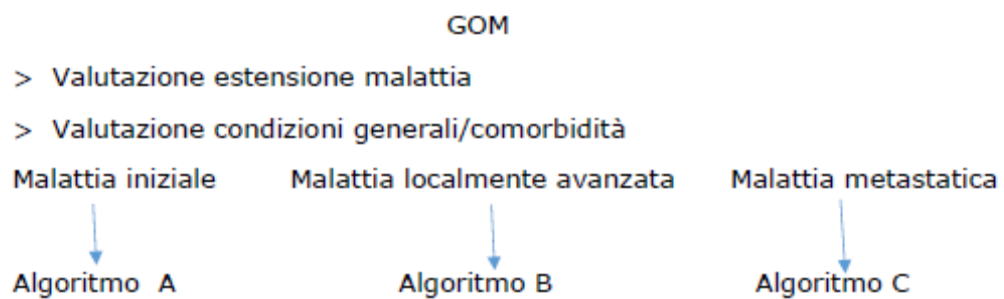
2.6 Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva



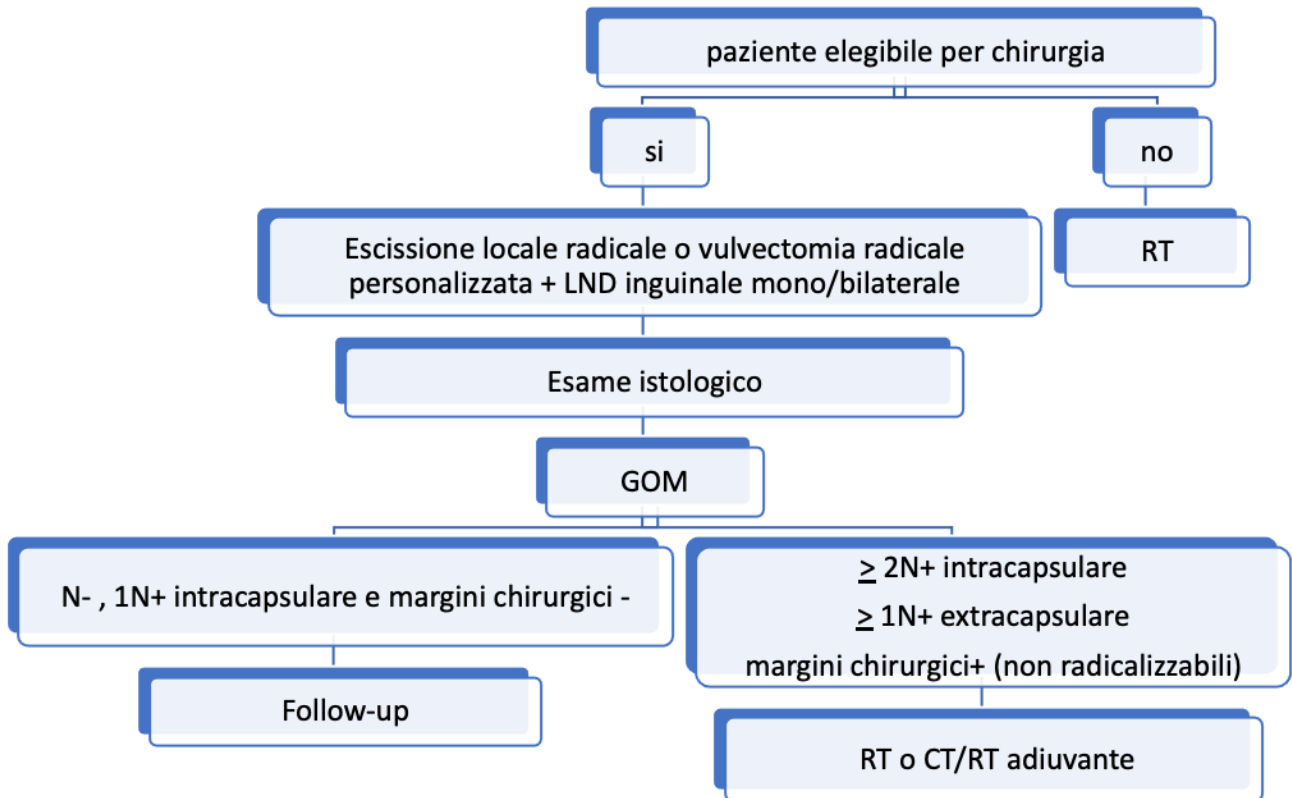
2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva



2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo A (malattia iniziale, confinata alla vulva, clinicamente N0)

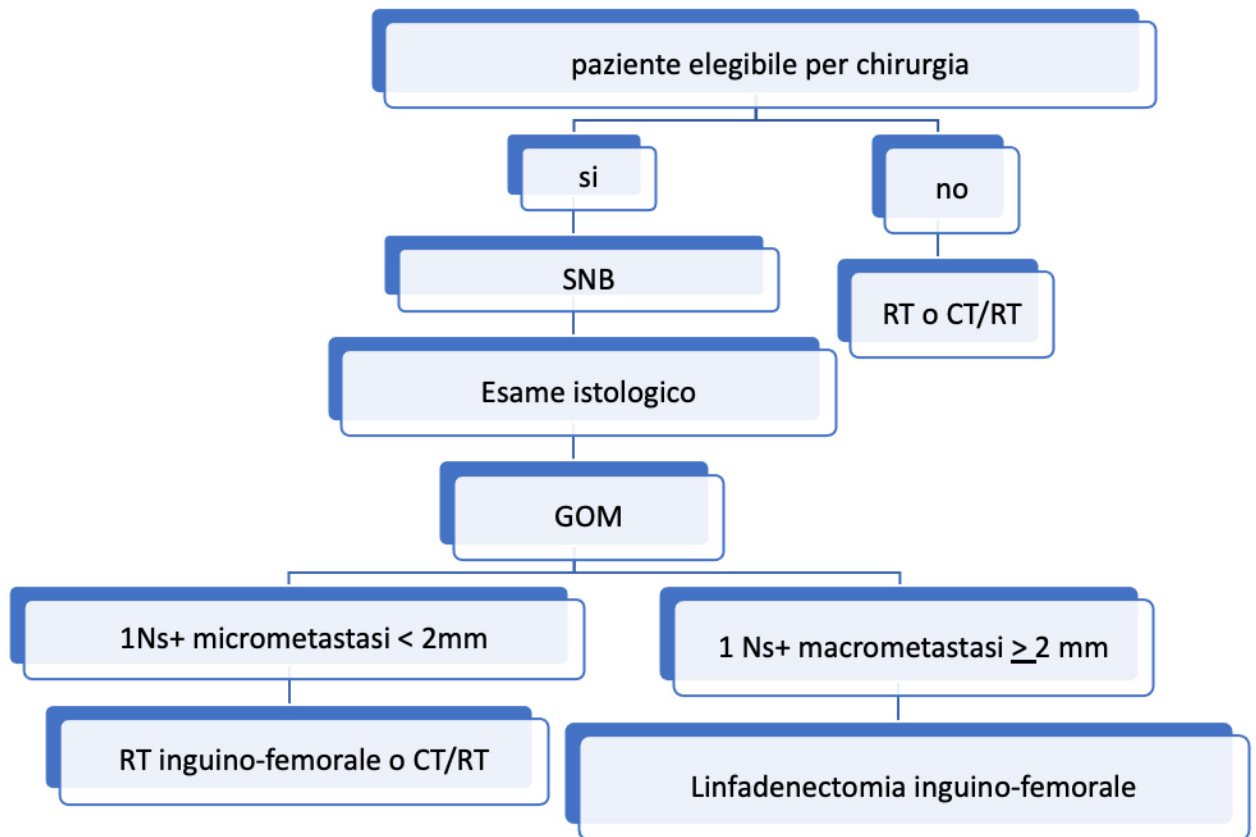


Indicatori:

- linfadenectomia inguinale: numero di linfonodi per lato (≥ 6) ($\geq 80\%$)
- numero di pazienti con margini di resezione chirurgica liberi da neoplasia invasiva/numero totale di pazienti operate (rilevazione del dato)

2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo A (malattia iniziale confinata alla vulva, lesione singola < 4 cm, clinicamente N0)

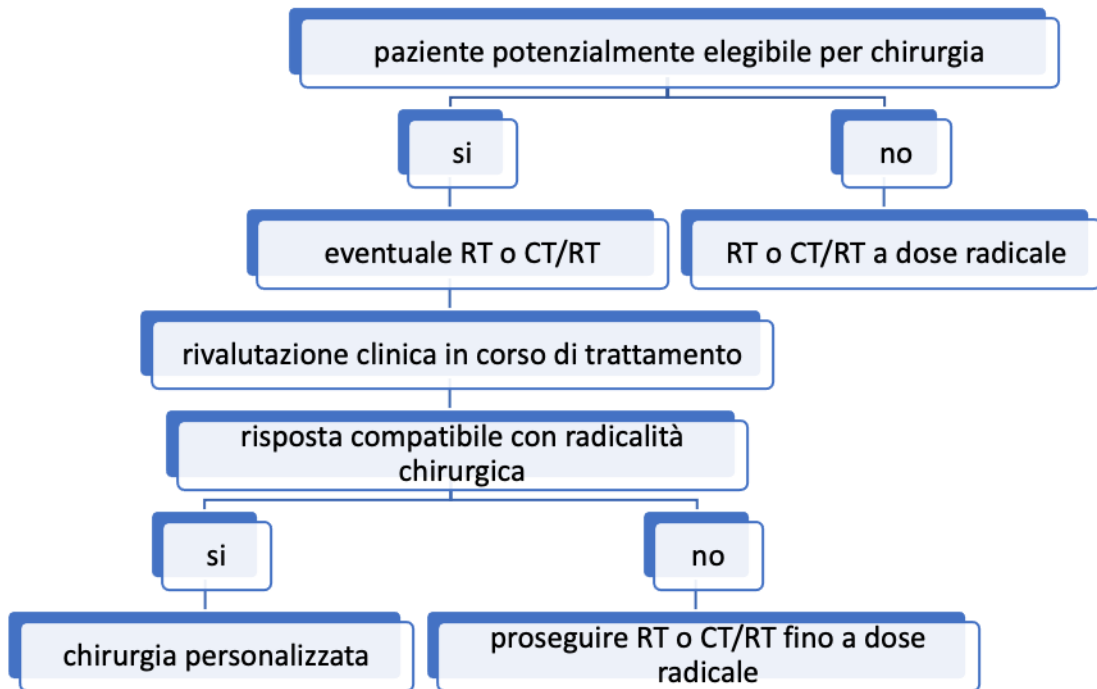


Indicatori:

- linfadenectomia inguinale: numero di linfonodi per lato (≥ 6) ($\geq 80\%$)
- numero di pazienti con margini di resezione chirurgica liberi da neoplasia invasiva/numero totale di pazienti operate (rilevazione del dato)

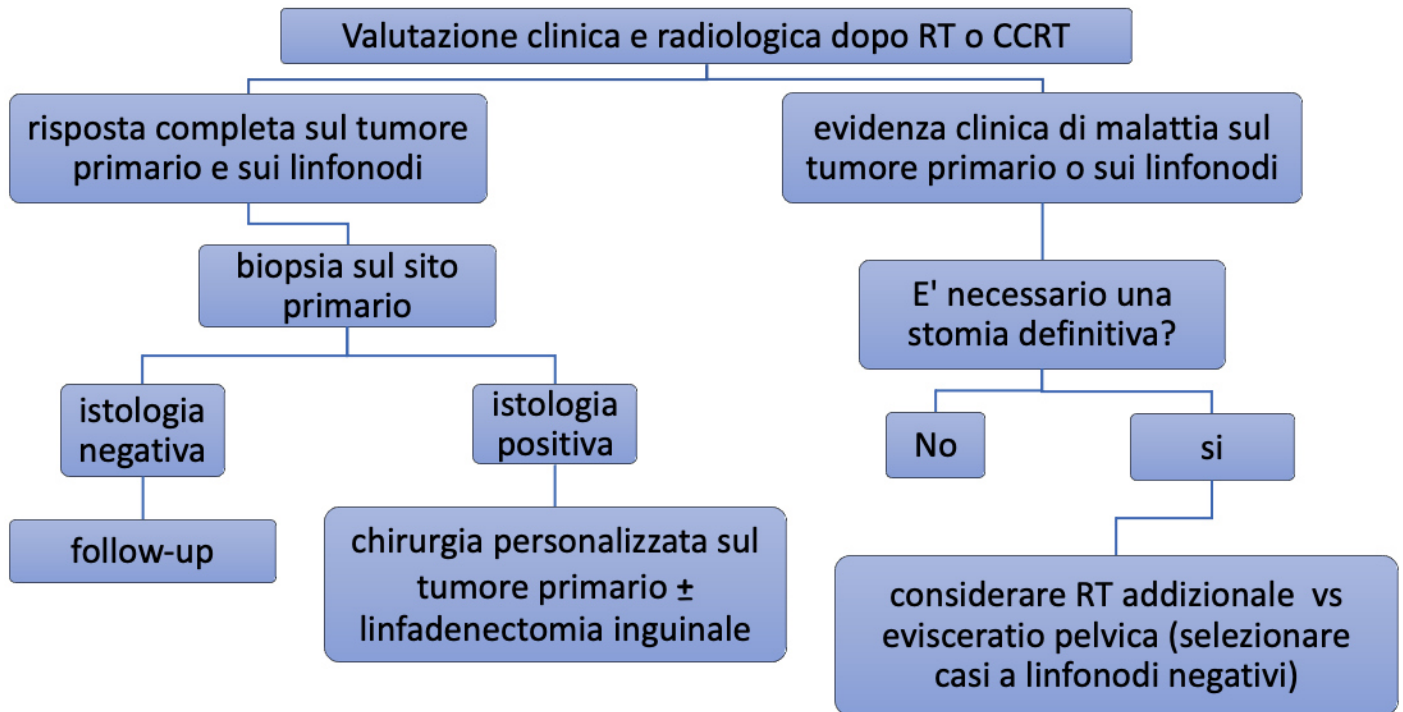
2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo B (malattia localmente avanzata)



2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo B (malattia localmente avanzata)



Carcinoma della vulva: Algoritmo C (malattia metastatica)

- Chemioterapia
- Best Supportive Care
- Eventuale RT o chirurgia personalizzata a scopo palliativo
- Elettrochemioterapia

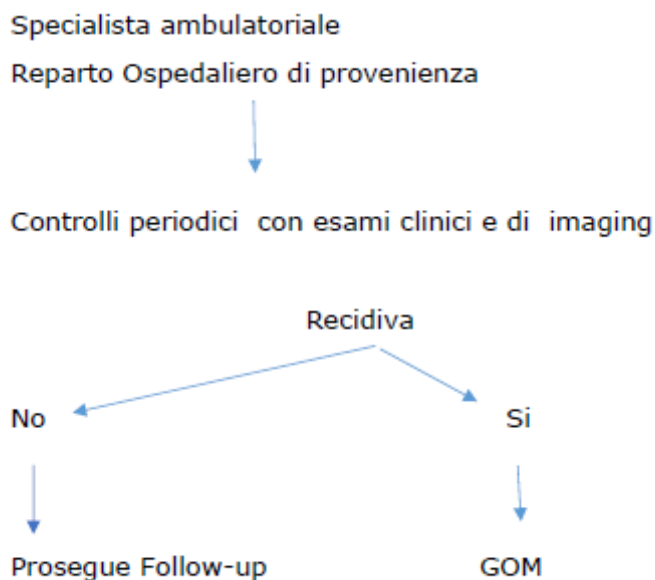
2.6. Diagrammi di Flusso.

Carcinoma della vulva

Requisiti essenziali esame istopatologico su pezzo operatorio

1. Dimensioni del T
2. Istotipo
3. Grado istologico
4. Distanza in mm della lesione dai margini chirurgici
5. invasione stromale espressa in millimetri
6. Stato spazi linfo-vascolari
7. Stato spazi perineurali
8. Eventuali lesioni associate (lichen, VIN, iperplasia epiteliale, ect).
9. Numero dei linfonodi asportati per lato
10. In presenza di metastasi linfonodali, specificare le dimensioni e la ubicazione intra-capsulare o extra-capsulare

Carcinoma della vulva: Follow-up



3. Carcinoma della cervice uterina

3.1. Epidemiologia

Il papillomavirus umano (HPV) è la causa necessaria ma non sufficiente di cancro cervicale, e 12 tipi oncogeni definiti ad alto rischio sono stati classificati come cancerogeni di gruppo 1 dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (monografia IARC).

Importanti cofattori includono alcune infezioni sessualmente trasmissibili (HIV e Chlamydia trachomatis), il fumo, un numero più elevato dei parti e uso a lungo termine di contraccettivi orali.

Allison L. Osterman, ricercatrice del dipartimento di Salute globale dell'università di Washington, ha pubblicato i risultati dell'analisi di sei studi condotti in Senegal, dal 1994 al 2012, che hanno dimostrato che le donne con carcinoma invasivo della cervice uterina (Icc) avevano un rischio 2,5 volte superiore di essere state sottoposte a mutilazioni genitali (MGF) rispetto alle donne senza anomalie cervicali.

Pertanto, il confronto tra le donne con Icc e le donne senza anomalie cervicali ha evidenziato che, fra le donne con Icc, quelle sottoposte a MGF/E erano più del doppio (2,5 volte). Gli autori hanno inoltre riscontrato che il rischio era significativamente aumentato nelle donne positive all'Hpv (papillomavirus umano) con MGF/E (OR = 4,23; IC 95%, 1,73-10,32), suggerendo che la MGF/E /E potrebbe essere un importante cofattore per la progressione della malattia a cancro. Il dato è di fondamentale importanza, considerando che la MGF/E /E è praticata in un quarto delle donne in Senegal che, con circa 1.482 casi di Icc diagnosticati ogni anno, ha il tasso di incidenza più elevato dell'Africa sub-sahariana (41,4 per 100.000).

Questi dati si aggiungono alle gravi complicanze conseguenti alla MGF/E, pratica che si spera sia sempre meno diffusa.

Il carcinoma a cellule squamose è il tipo istologico più comune (80-85%), mentre l'adenocarcinoma è meno frequente (10-15%). Tuttavia, nelle decadi recenti nei paesi sviluppati l'incidenza del carcinoma a cellule squamose è diminuita, mentre quella dell'adenocarcinoma è aumentata sia in termini relativi sia in termini assoluti.

Il cancro cervicale è per frequenza il quarto tumore e la quarta causa di morte per cancro tra le donne nel mondo.

Per il 2020 si stimano nel mondo 604.000 nuovi casi e 342.000 decessi.

L'incidenza di questa neoplasia ha enormi variabilità geografiche e socioeconomiche, infatti, il rischio di una donna di avere il tumore nell'arco della vita è dell'1% nei paesi sviluppati e del 3-4% in quelli in via di sviluppo. La diffusione dello screening citologico ha ridotto la mortalità per carci-

noma cervicale da 30/100000 (popolazione mai sottoposta a screening) a 4/100000 (popolazione sottoposta a screening).

Il Cancro cervicale è il cancro più comunemente diagnosticato in 23 paesi ed è la principale causa di morte per cancro in 36 paesi.

La stragrande maggioranza di questi paesi appartengono all'Africa subsahariana, alla Melanesia, al Sud America e all'Asia sud-orientale.

I tassi di incidenza e mortalità maggiori sono stati rilevati nell'Africa sub-sahariana, con valori elevati in Africa Orientale (il Malawi ha il più alto tasso di incidenza e mortalità al mondo), Africa meridionale e Africa centrale.

I tassi di incidenza sono da 7 a 10 volte inferiore in Nord America, Australia/Nuova Zelanda e Asia occidentale (Arabia Saudita e Iraq), con tassi di mortalità che variano fino a 18 volte (Globocan 2021).

I tassi rimangono sproporzionatamente alti in paesi in via di sviluppo rispetto a quelli industrializzati (18,8 vs 11,3 per 100.000 per incidenza; 12,4 vs 5,2 per 100.000 per mortalità). È stato dimostrato che l'HDI (Human Development Index) e i tassi di povertà sono responsabili per >52% della variazione globale nella mortalità.

Questa disparità esiste anche all'interno di paesi ad alto reddito come gli Stati Uniti, dove il tasso di mortalità per cancro della cervice è 2 volte superiore tra le donne che risiedono in condizioni di alta povertà rispetto a quelle a bassa povertà.

I tassi di incidenza e di mortalità nelle ultime decadi sono diminuiti nella maggior parte del mondo e questo declino è associato ai livelli socio economici o alla diminuzione del rischio di infezione persistente da HPV ad alto rischio, derivante da miglioramenti nell'igiene genitale, parità ridotta e a diminuzione della prevalenza delle malattie sessualmente trasmissibili.

Riporteremo di seguito una flow-chart sulla rimodulazione del protocollo di screening in funzione della vaccinazione.

L'implementazione dei programmi di screening del cancro cervicale ha accelerato il declino del carcinoma in molti paesi dell'Europa.

Nonostante sia stato incrementato lo screening citologico in alcune aree del mondo, come Oceania, Nord America e Giappone, si è osservato un aumento del rischio tra le generazioni più giovani di donne che potrebbe, in parte, riflettere un cambiamento del comportamento sessuale e l'aumentata trasmissione dell'HPV non sufficientemente compensata mediante screening citologico.

I tassi sono diminuiti anche in paesi dei Caraibi e dell'America centrale e meridionale (ad es. Argentina, Cile, Costa Rica, Brasile e Colombia) durante gli anni 2000, anche se i tassi di incidenza rimangono elevati.

In assenza di uno screening efficace, come nell'Est Europa e nell'Asia centrale, si sono registrati rapidi aumenti della mortalità per cancro cervicale nelle ultime generazioni.

Il cancro cervicale è considerato forse completamente prevenibile a causa della elevata efficacia della prevenzione primaria (HPV vaccino) e secondaria (screening).

Tuttavia, queste misure non sono state attuate in modo equo attraverso e all'interno dei paesi. A partire da maggio 2020 la vaccinazione HPV nazionale è stata implementata >80% comparato con più dell'80% dei paesi ad alto livello socio economico.

Inoltre, solo il 44% delle donne che vivono nei paesi a basso livello socio economico sono state scrinate per il cancro cervicale, contro il 60% delle donne residenti in paesi con alto livello socio economico.

I programmi di vaccinazione contro l'HPV possono ridurre a lungo termine il cancro cervicale. L'OMS raccomanda la vaccinazione a 2 dosi delle ragazze dai 9 ai 13 anni come miglior rapporto costi – benefici (Globocan).

3.2. Screening e prevenzione.

Programmi di screening organizzati di alta qualità sono fondamentali per prevenire il cancro cervicale tra le donne non vaccinate e per i sottotipi oncogeni non coperti dal vaccino.

L'avvento della vaccinazione contro il papillomavirus umano porta inevitabilmente ad un cambio di protocollo di screening per i tumori della cervice uterina per le donne vaccinate contro HPV.

Le donne vaccinate a seguito di offerta attiva nel dodicesimo anno di vita e che hanno ricevuto due dosi di vaccino entro il compimento dei 15 anni, hanno un bassissimo rischio di sviluppare un tumore invasivo della cervice uterina prima dei 30 anni.

Già nel 2015 l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), congiuntamente al Gruppo Italiano Screening per il Cervicocarcinoma (GISCI) e alle principali società scientifiche del settore (AOGOI, SIGO, SICPCV, SIAPEC, SICI, SIV, SITI), ha promosso una Conferenza di Consenso per la definizione del percorso di screening cervicale per le donne vaccinate contro l'HPV. Le indicazioni fornite dal documento di consenso, basate sulle migliori evidenze scientifiche, auspicano la modifica del protocollo dello screening all'arrivo delle coorti delle ragazze vaccinate (definite come chi ha ricevuto almeno due dosi entro il compimento del 15esimo anno d'età) in quanto a bassissimo rischio di patologia. Le indicazioni prevedono l'innalzamento a 30 anni del primo invito e identifica-

no il test HPV come test di screening primario. Nel biennio 2021-22 le ragazze vaccinate contro l'HPV nel dodicesimo anno di vita hanno già raggiunto l'età di accesso allo screening. Pertanto, come previsto dal PNP 2020-2025 e dalle nuove Linee Guida Europee, il programma di screening dovrà prevedere un adeguamento dei protocolli.

Infatti, sebbene lo screening con test HPV abbia pochi effetti indesiderati e il trattamento delle lesioni pre-invasive sia particolarmente sicuro, questo comporta un incremento di parti pretermine.

Il protocollo di screening sarà rimodulato sulla base della vaccinazione contro HPV al fine di non esporre le giovani donne ad un rischio di sovra-diagnosi e sovra-trattamento in un'età che nella maggior parte dei casi precede la prima gravidanza, nonché di evitare una allocazione inefficiente di risorse (PNP).

La raccomandazione 2003/878/CE del Consiglio ha formulato raccomandazioni per lo screening dei tumori della mammella, colon-retto e della cervice uterina (Pap test con inizio non prima dei 20 anni e non dopo i 30 anni) nell'Unione Europea, ha incoraggiato gli Stati membri dell'UE ad attuare programmi di screening di popolazione con garanzia di qualità. Le indicazioni per lo Screening Cervicale sono state:

- Il test HPV, utilizzando soltanto test clinicamente validato per lo screening, è il test di scelta per le donne di età compresa tra 30 e 65 anni con un intervallo di 5 anni o più.
- Adattare l'età e gli intervalli fra i test di screening in funzione del rischio individuale secondo la storia di vaccinazione contro l'HPV.
- Considerare anche la possibilità di offrire un kit di auto prelievo per il test HPV che consenta alle donne di prelevare un campione vaginale da sole, in particolare per le non rispondenti agli inviti allo screening.

Inoltre, le nuove Linee guida europee raccomandano l'inizio dello screening con test HPV primario a 30 anni.

La regione Toscana ha implementato lo screening cervicale in modo graduale coinvolgendo progressivamente le varie Aziende con copertura totale nel 2020. Fino ad ora l'età d'inizio era fissata a 34 anni scelta fatta per ridurre l'impatto sul secondo livello

L'implementazione del nuovo protocollo di screening in regione toscana prevede il cambiamento dell'età di inizio dello screening con test HPV primario che passerà da 34 a 30 anni per le ragazze vaccinate contro l'HPV con almeno due dosi prima dei 15 anni. Queste ragazze riceveranno il primo invito a 30 anni per test HPV e saranno escluse in automatico (esclusione temporanea EV) e riceveranno la comunicazione scritta del posticipo.

Le ragazze vaccinate già invitate e che hanno effettuato un Pap test con risultato negativo non saranno invitate alla scadenza e riceveranno una comunicazione che saranno invitate a fare un test HPV a 30 anni invece che un Pap test.

Il WHO raccomanda un approccio integrato per la prevenzione del carcinoma cervicale combinando un intervento di prevenzione primaria come la vaccinazione contro l'HPV con uno di prevenzione secondaria ovvero lo screening di popolazione. Infatti, la scoperta del nesso causale fra infezione da HPV e carcinoma della cervice ha portato all'introduzione in Italia della vaccinazione per le bambine nel dodicesimo anno d'età. Il 'Piano Nazionale della Prevenzione vaccinale 2017-2019, aveva già previsto interventi di recupero in altre fasce d'età e l'estensione di questo livello Essenziale di Assistenza anche ai maschi.

Con l'aggiornamento del 2022, il nuovo calendario vaccinale della Regione Toscana modifica gli indirizzi regionali approvati con deliberazione N. 193 del 18-02-2019 ed integra ulteriormente le disposizioni contenute nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV).

Il documento prevede il recupero delle ragazze non vaccinate per HPV con offerta gratuita della vaccinazione a 25 anni di età, in occasione della chiamata al primo screening mediante Pap test, qualora non immunizzate in precedenza con il vaccino contro HPV.

Seppur la popolazione target sia rappresentata dalle ragazze e dai ragazzi nel dodicesimo anno di vita, considerato che le coperture vaccinali regionali sono ancora lontane dagli obiettivi fissati dal PNPV, è possibile utilizzare occasioni opportune per anticipare la vaccinazione a partire dai 9 anni compiuti. Successivamente sarà utilizzata ogni altra utile occasione per offrire la vaccinazione.

Tutte le coorti per le quali è prevista la gratuità dal PNPV, mantengono comunque la gratuità della vaccinazione anche se effettuata in epoca successiva.

Prevenzione secondaria

Lo screening cervicale con Pap test si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza e la mortalità del carcinoma della cervice uterina. Dal 1996, infatti, le linee guida nazionali hanno raccomandato l'introduzione dello screening organizzato con Pap test triennale che è attivo in tutte le Aziende USL della regione Toscana dal 2004. In seguito alla scoperta del ruolo oncogeno dell'HPV, dai primi anni del 2000 sono stati realizzati trial randomizzati volti a valutare l'efficacia del test HPV-HR (test per la ricerca di tipi virali classificati come ad alto rischio di trasformazione dalla IARC) come test di screening primario. Il trial italiano NTCC ha dimostrato l'efficacia dello screening con

test HPV primario nelle donne con almeno 30 anni di età. Il dato è stato confermato dai risultati dell'analisi cumulativa di più trial randomizzati dimostrando che lo screening con test HPV conferisce alle donne una protezione del 60% in più rispetto allo screening con Pap test.

Nel 2012 è stato pubblicato un documento di Health Technology Assessment sullo screening cervicale (HTA report) che definisce le migliori politiche di screening con test HPV primario e le migliori condizioni di utilizzo sulla base di efficacia e di effetti indesiderati. L'Osservatorio Nazionale Screening ha utilizzato l'executive summary dell'HTA Report come documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test di screening primario, a sua volta adottato dal Ministero della Salute.

Il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ha dato quindi indicazioni per l'introduzione del nuovo test in tutti i programmi di screening cervicale italiani, proprio facendo riferimento al 'Documento d'indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero.

Il protocollo dello screening con test HPV riportato nell'HTA prevede questi elementi essenziali:

- lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età. Infatti, la maggiore prevalenza di infezioni da HPV nelle donne sotto i 30 anni potrebbe portare ad una sovradiagnosi di CIN 2 che sarebbero regredite spontaneamente, con conseguente rischio di sovra trattamento.
- I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado (CIN2+ e CIN3+), come è riportato nelle Linee Guida europee.
- L'intervallo di screening dopo un test HPV primario negativo deve essere di almeno 5 anni. È stato dimostrato infatti che il rischio di lesioni di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale. Se si adottassero intervalli triennali dopo test HPV negativo, la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbe invece rilevante.
- Le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia ma devono effettuare un test di triage. Attualmente il test raccomandato è il Pap test. Se il Pap test è anormale, la donna sarà inviata a colposcopia; se il Pap test è normale, la donna sarà invitata a fare un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se l'anno successivo il test HPV dovesse essere ancora positivo, la donna sarà inviata in colposcopia; in caso di test HPV negativo, la donna sarà invece invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli

previsti.

- Nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

L'implementazione dello screening con HPV in regione Toscana, iniziata nel 2013, è avvenuta in modo graduale e attualmente è stata realizzata sulla quasi totalità del territorio regionale.

Il protocollo di screening in regione Toscana prevede l'effettuazione del Pap test primario ad intervallo triennale per le donne di 25-33 anni e l'effettuazione del test HPV ogni 5 anni per le donne 34-64 anni.

Screening con Pap test

Il protocollo regionale dello screening con Pap test prevede in caso di Pap test normale una ripetizione del test a intervallo triennale. Nel caso di Pap test ASC-US è prevista l'effettuazione di un test HPV di triage. Se il test HPV sarà positivo la donna sarà invitata a fare una colposcopia, se il test HPV sarà negativo la donna rientrerà nello screening. In caso di Pap test con anomalie citologiche ASC-US o peggiori, la donna sarà inviata direttamente in colposcopia.

Screening con test HPV

Il protocollo di screening con test HPV primario in regione Toscana recepisce integralmente quanto previsto nel documento di indirizzo ministeriale (vedi flow-chart), che prevede anche la centralizzazione dell'esecuzione dei test HPV e dei Pap test di triage in pochi laboratori di grandi dimensioni. Infatti, in regione Toscana, tali test sono centralizzati in un unico laboratorio regionale di prevenzione oncologica (ISPRO).

Il follow-up delle citologie anormali con colposcopia negativa e dopo trattamento.

Il protocollo di follow-up condiviso a livello regionale prevede per le citologie anormali degli algoritmi di gestione in funzione della gravità della citologia di partenza. Le raccomandazioni regionali prevedono anche un follow-up attivo delle donne trattate per lesioni cervicali come previsto anche dalle raccomandazioni nazionali dal ministero della salute aggiornate nel documento "Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3" Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 14 ottobre 2021 (vedi relativa flow-chart).

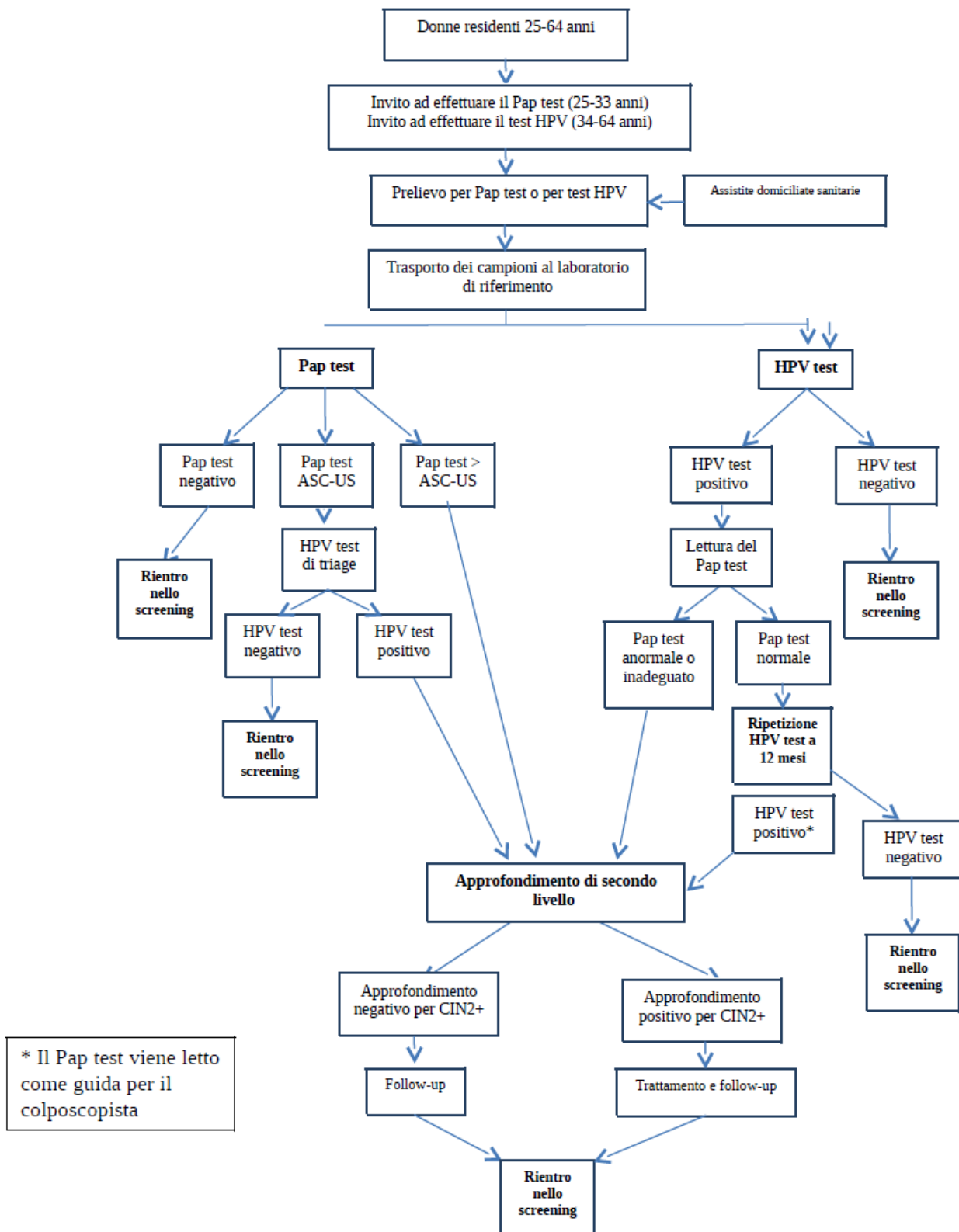
L'aggiornamento del calendario vaccinale della Regione Toscana offre gratuitamente “a tutte le donne operate per lesioni cervicali correlate ad infezioni da HPV” la vaccinazione contro HPV adiuvante (post-chirurgica). L'offerta vaccinale è basata sulle evidenze dimostrate con metodo grade e riportate nelle *raccomandazioni per la vaccinazione anti-HPV post trattamento* secondo la linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 21 luglio 2020 SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (<https://snlg.iss.it>) linee guida dedicate.

Implementazione nuovo protocollo di screening per le ragazze vaccinate contro HPV

Come indicato dalla Conferenza di Consenso Italiana e confermato dallo studio “Integrazione dei programmi di vaccinazione e di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma: interventi per ridefinire e implementare nuovi protocolli di screening per le donne vaccinate prima dell'età di inizio dello screening” finanziato dal programma CCM 2016, il nuovo protocollo per le ragazze vaccinate contro HPV con almeno due dosi assunte prima del compimento dei 15 anni, prevede che l'età d'inizio dello screening passi a 30 anni con test HPV invece che di come avviene oggi 25 anni con pap-test.

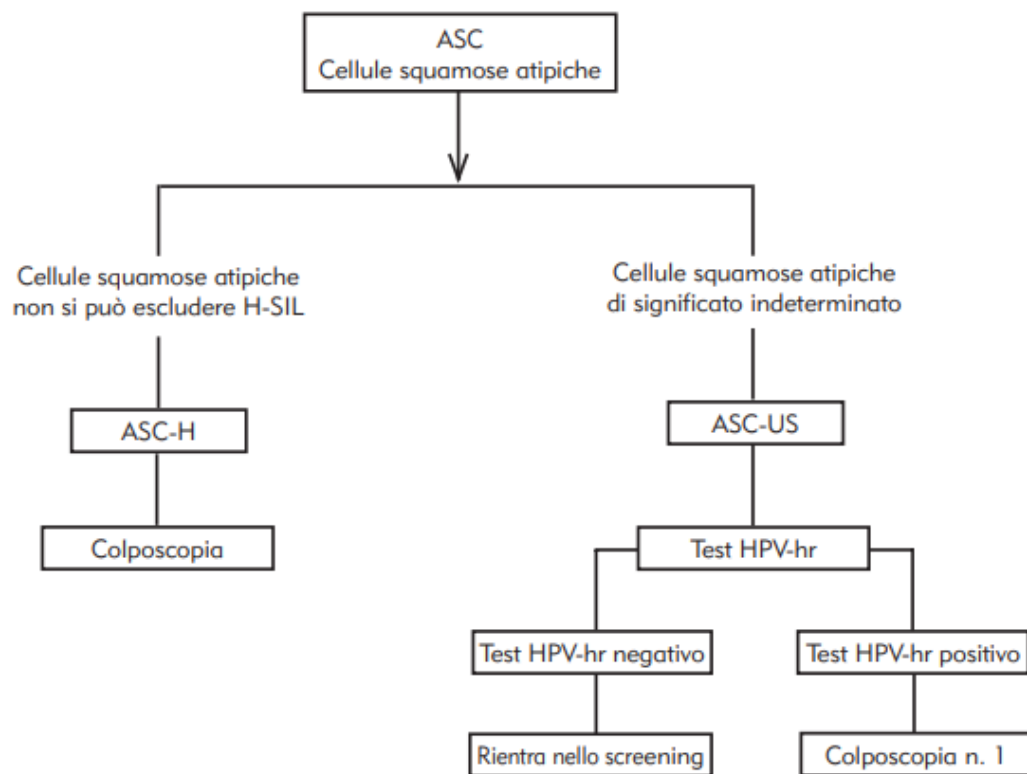
In funzione del Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025 le Regioni hanno il mandato di predisporre, per quanto attiene all'ambito screening oncologico, specifici “Programmi Liberi”, uno dei quali in particolare relativo proprio alla presa in carico, da parte dei programmi di screening, delle coorti delle vaccinate

Algoritmo n 1 Protocollo screening cervicale

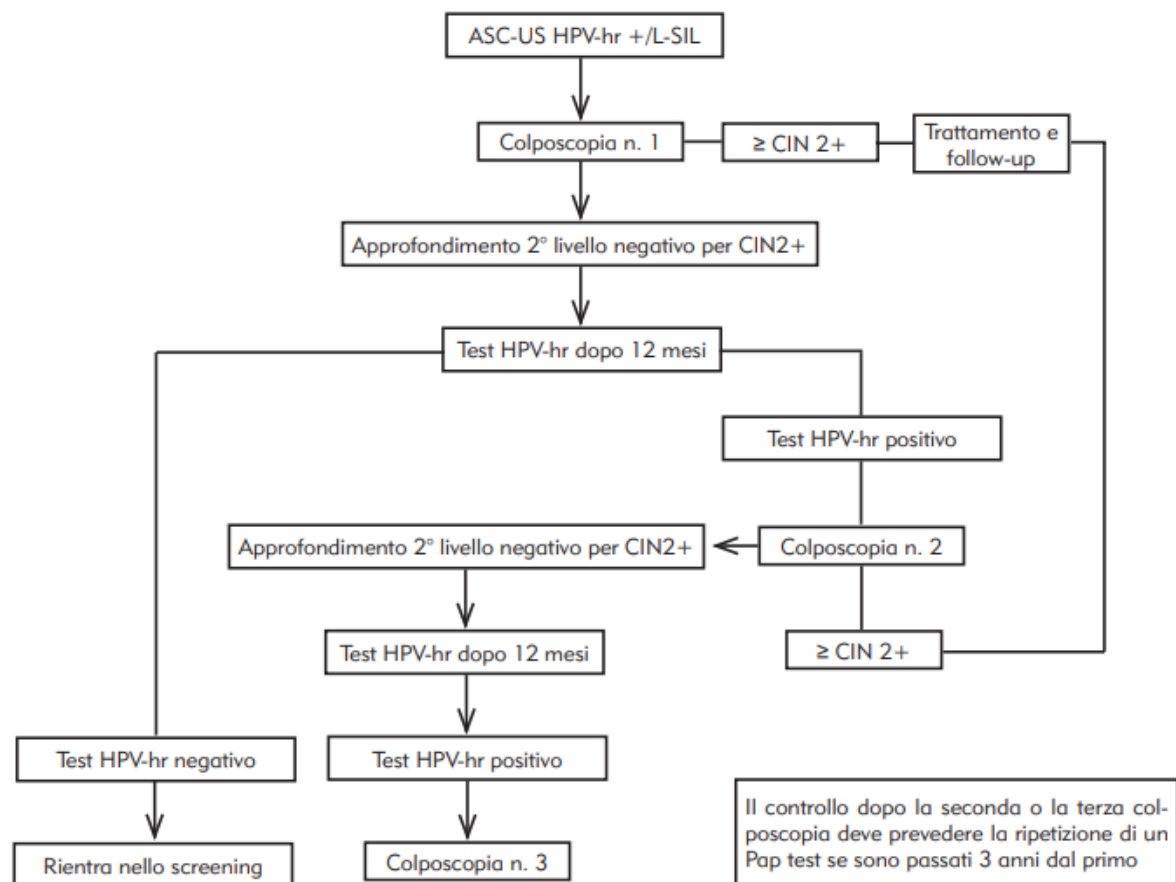


Di seguito sono riportati gli algoritmi relativi al Protocollo regionale per la gestione delle citologie anormali - up dopo colposcopia negativo per CIN2+

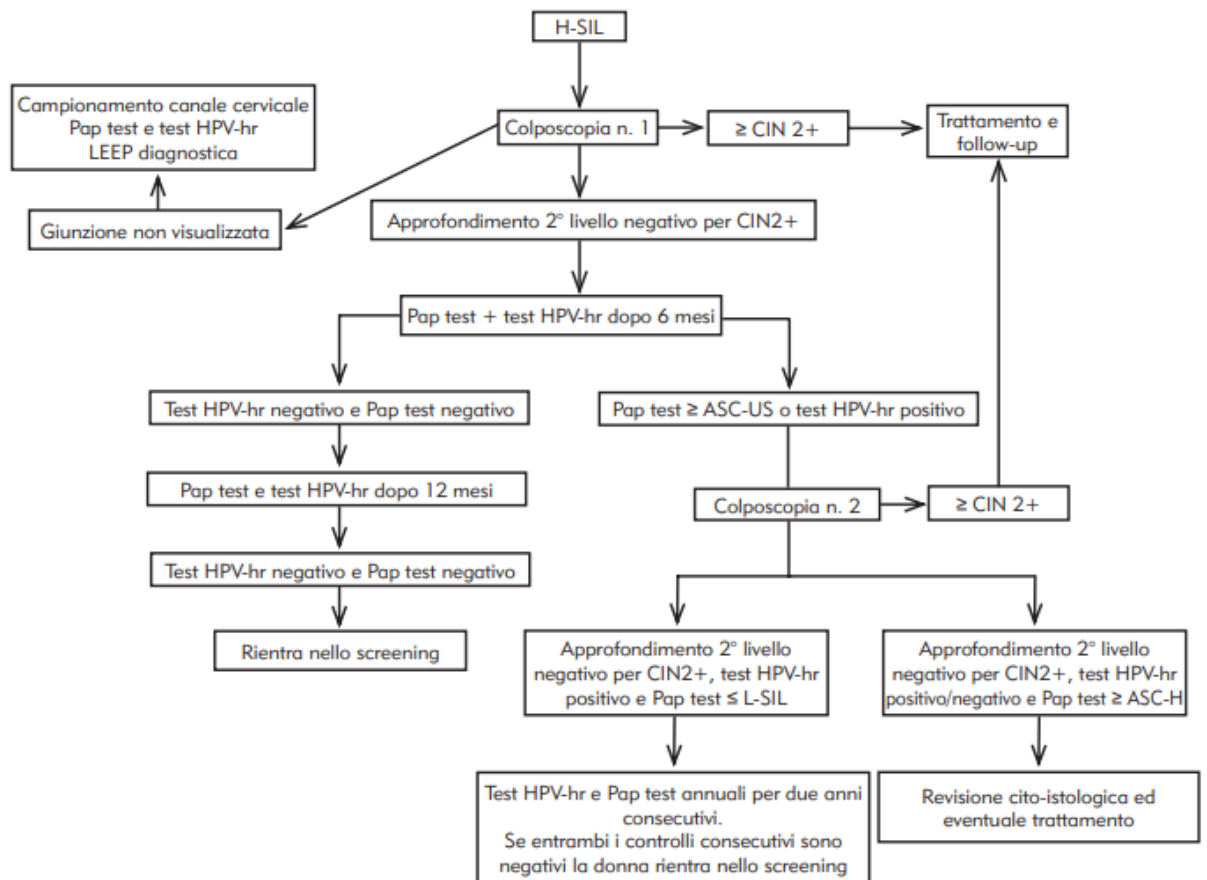
Algoritmo 2 - Gestione delle citologie ASC - Cellule squamose atipiche



Algoritmo 3 - Gestione delle citologie ASC-US con test HPV-hr positivo e delle citologie L-SIL

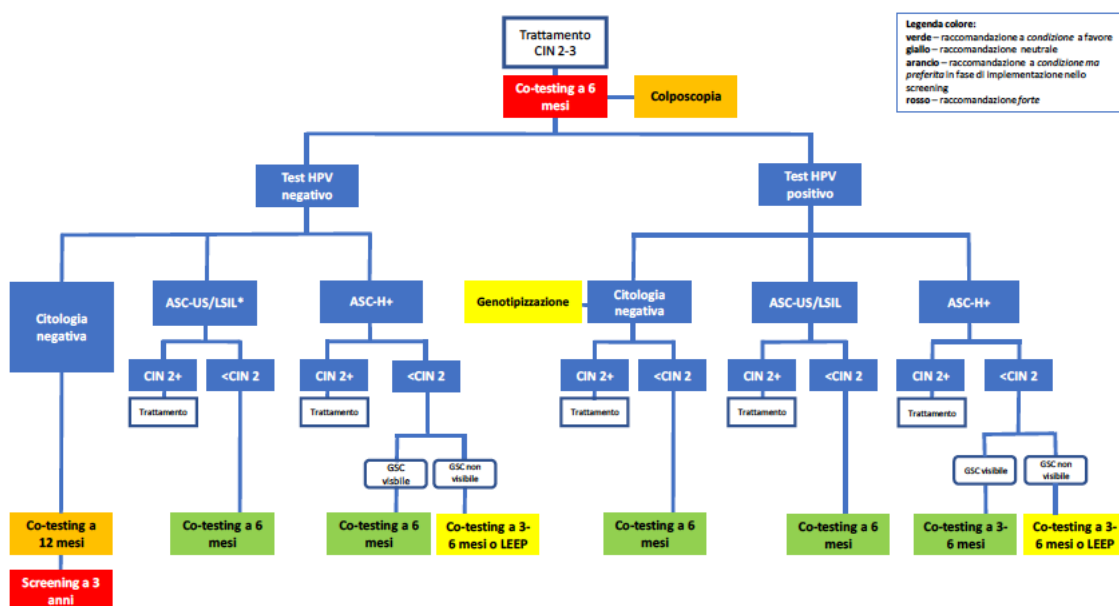


Algoritmo 5 - Gestione delle citologie H-SIL



Flow-chart delle raccomandazioni sul follow-up post trattamento di lesioni CIN 2-3

(co-testing: test HPV + citologia; <CIN2: diagnosi negativa o CIN1).



Per i carcinomi squamosi microinvasivi il protocollo prevede invece un controllo con Pap test e un test HPV (co-testing) ogni tre mesi per i primi due anni seguiti da un co-testing ogni sei mesi per i successivi tre anni. (Figo 2018)

3.1. Epidemiologia

3.2. Screening e prevenzione

3.3. Diagnosi

3.4. Stadiazione

3.5. Terapia

3.5.1. Malattia in stadio iniziale

3.5.1.1. Stadio FIGO (2018) Ia₁-Ia₂

3.5.2. malattia in stadio avanzato

3.6 Diagrammi di flusso

3.3. Diagnosi

Il carcinoma cervicale in fase intra-epiteliale o invasivo iniziale è asintomatico, e può essere sospettato alla colposcopia richiesta come esame di secondo livello in seguito ad un PAP test anomalo o ad un HPV test positivo.

Il carcinoma invasivo preclinico non è visibile ad occhio nudo, mentre il carcinoma invasivo clinico è evidenziabile all' esame ispettivo e, talvolta è palpabile dal dito esploratore. La colposcopia è utile, oltre che per mirare la biopsia, per valutare l'estensione del tumore sulla portio e sulla vagina. Pertanto, la diagnosi di carcinoma cervicale viene posta sulla base di una biopsia mirata (carcinoma clinico) o dell'esame istologico seriato di una conizzazione (lesione preclinica).

L' isteroscopia e/o il curettage endocervicale possono essere utili nelle forme endofitiche.

3.4. Stadiazione

Il carcinoma cervicale viene stadiao secondo la classificazione clinica della FIGO (2018). Le modalità di stadiazione differiscono tra lo stadio Ia e gli altri. La definizione dello stadio si basa sull' esame istologico del cono nel primo caso, ed essenzialmente sull' esame clinico negli altri. In casi selezionati l'esplorazione vagino-rettale, che deve valutare accuratamente i fornici ed i parametri, può essere effettuata in narcosi. Tutte le pazienti devono essere sottoposte a RM dell'addome inferiore con apparecchio ad alto campo per una corretta stadiazione loco-regionale di malattia. La RM ci permette di valutare l'estensione di malattia nel contesto dell'utero con eventuale infiltrazione dei parametri e degli organi pelvici e di individuare linfadenopatie sospette pelviche. La RMN è particolarmente utile per lo studio dell'anello stromale pericervicale. La TC torace-addome viene utilizzata a completamento diagnostico per la ricerca di eventuali adenopatie lombo-aortiche e di eventuali localizzazioni a distanza. Poiché l'accuratezza diagnostica di queste metodiche sulla valutazione dello stato linfonodale non è ottimale, in pazienti selezionate sarà opportuno una PET/TC soprattutto in vista di una chemio-radioterapia concomitante definitiva. L' RX torace fa parte del work-up clinico. La cistoscopia e la rettoscopia vengono richieste in presenza di un dubbio clinico o radiologico di coinvolgimento del retto o della vescica.

3.5. Terapia

3.5.1. Malattia iniziale

3.5.1.1. Stadio FIGO (2018) Ia₁-Ia₂

La conizzazione può rappresentare il trattamento definitivo di pazienti con carcinoma in stadio Ia₁ desiderose di prole, se i margini chirurgici sono negativi e non vi è interessamento degli spazi

linfovascolari. Nelle pazienti in stadio Ia₁ con LVSI+ e in quelle in stadio Ia₂ è ancora possibile un trattamento conservativo, purché venga eseguita una linfadenectomia pelvica per via mininvasiva ed i linfonodi risultino istologicamente negativi. La biopsia del linfonodo sentinella è considerata una metodica accettabile di stadiazione linfo-nodale per le linee guida sia ESMO sia NCCN, purché il centro abbia un adeguato expertise in questa procedura. Se la donna ha esaurito il desiderio riproduttivo, è indicata una isterectomia radicale di tipo B.

Il ricorso a trattamenti conservativi (trachelectomia o chemioterapia + conizzazione) in stadi più avanzati (Ib₁ <2 cm) deve essere limitato a pazienti accuratamente selezionate ed eseguiti in centri di riferimento.

3.5.1.2. Stadio FIGO (2018) Ib₁, Ib₂ e IIa₁

Nelle pazienti in stadio FIGO (2018) Ib₁, Ib₂ o IIa₁ l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica e la radioterapia definitiva (radioterapia esterna pelvica + brachiterapia) ottengono gli stessi risultati in termini di sopravvivenza ma si diversificano per le sequele iatrogene. La chirurgia si associa ad un miglior outcome clinico rispetto alla radioterapia nell' adenocarcinoma. La brachiterapia, che consente di raggiungere una dose terapeutica efficace sulla cervice con il massimo risparmio degli organi a rischio, non può essere sostituita da un boost a fasci esterni con radioterapia conformazionale o ad intensità modulata (IMRT) o con tecnica stereotassica. Questi boost di radioterapia esterna, rispettando i constraints, devono essere riservati a casi accuratamente selezionati dove la brachiterapia non è ritenuta tecnicamente eseguibile, previa valutazione presso un centro con expertise. La brachiterapia dovrebbe essere preferibilmente eseguita con applicatori RM-safe.

La linfadenectomia aortica inframesenterica può essere impiegata in casi selezionati di pazienti con linfonodi aortici sospetti all' imaging preoperatorio o alla valutazione intra-operatoria o con positività dei linfonodi iliaci comuni.

L' isterectomia radicale eseguita per via laparotomica ha un outcome clinico migliore rispetto a quella eseguita per via mininvasiva (laparoscopica o robotica).

È opportuno evitare la combinazione di chirurgia radicale e radioterapia per il significativo aumento di morbosità. In caso di linfonodo sentinella positivo o comunque di linfonodi positivi all'esame istologico intraoperatorio al congelatore, la paziente andrebbe inviata direttamente a chemio-radioterapia esclusiva.

Uno studio internazionale multicentrico retrospettivo, comprendente 2,157 pazienti con carcinoma

cervicale in stadio FIGO (2009) Ib₁-IIa₁ che si erano sottoposte ad isterectomia radicale ed avevano linfonodi istologicamente negativi, ha dimostrato che l'intervento eseguito in un centro ad alto volume chirurgico era una variabile prognostica favorevole indipendente.

Nelle pazienti con tumore in stadio clinico Ib₂-IIa₁ con interessamento dell'anello stromale alla RMN (reperto suggestivo di diffusione microscopica ai parametri) può essere presa in considerazione una chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da isterectomia radicale. Il regime più attivo è la combinazione Taxolo + Ifosfamide + Cisplatino (TIP) che tuttavia è molto tossica. Possono essere utilizzati regimi dose-dense a schedula settimanale, meno tossici e meglio tollerati, quale quello proposto dal gruppo di Vergote e coll. (Carboplatino AUC 2.7 + Taxolo 60 mg/m² per 9 settimane).

Pazienti trattate con chirurgia radicale possono essere sottoposte a radioterapia o chemio-radioterapia postoperatoria in presenza di fattori di rischio sul pezzo operatorio.

Nelle pazienti ad rischio alto (linfonodi positivi e/o parametri positivi e/o margini chirurgici positivi), è raccomandata una radioterapia esterna pelvica concomitante a cisplatino 40 mg/m² settimanale per 5 cicli.

Nelle pazienti a rischio intermedio, (linfonodi negativi, parametri negativi, margini chirurgici negativi ma presenza di almeno due fattori prognostici di Sedlis: invasione stromale profonda, LVSI+, diametro tumorale grande), può essere indicata una radioterapia esterna pelvica adiuvante. Tuttavia la sola osservazione può essere una opzione, soprattutto quando è stata eseguita una adeguata isterectomia radicale da parte di un team chirurgico esperto. Infatti, alcuni recenti lavori di importanti scuole chirurgiche riportano basse percentuali di ricaduta (6.3-10%) dopo isterectomia radicale senza terapia adiuvante in pazienti con carcinoma cervicale a rischio intermedio di diametro < 4 cm. Secondo alcuni autori il LVSI sarebbe il più importante fattore di rischio.

Nelle pazienti a rischio basso (linfonodi negativi, parametri negativi, margini chirurgici negativi e assenza dei fattori prognostici di Sedlis) non vi è indicazione ad alcun trattamento adiuvante postoperatorio.

Il trattamento radiante consiste nell'irradiazione dello scavo pelvico con radioterapia esterna (EBRT) con dosi di 45-50 Gy (1.2 Gy per frazione al giorno per 5 giorni la settimana), eventualmente estesa alla regione lombo-aortica in caso di positività dei linfonodi iliaci comuni o lombo-aortici. È preferibile utilizzare la IMRT con controllo guidato delle immagini (Image Guided Radiotherapy, IGRT) poiché consente un maggiore risparmio dei tessuti sani (retto, vescica, intestino, femori) con conseguente minore tossicità acuta e cronica. Le tecniche di trattamento 3D conformazionali possono essere ammesse in casi selezionati con le stesse dosi. In caso di dubbio

radicalità dei margini vaginali il trattamento radiante pelvico è completato dalla brachiterapia.

La donna deve essere valutata congiuntamente almeno dal ginecologo oncologo e dal radioterapista al momento della diagnosi per stabilire l'approccio terapeutico più idoneo, che dipende anche dall'età, dalle comorbidità e dal performance status (PS), e che va condiviso con la paziente nell'ambito del team multidisciplinare.

3.5.2. Malattia in stadio avanzato

3.5.2. Malattia avanzata

3.5.2.1. Stadio FIGO IB₃-IVa

Il trattamento standard del carcinoma cervicale localmente avanzato, ossia in stadio FIGO (2018) Ib₃-IVa, è la chemio-radioterapia concomitante definitiva associata a brachiterapia. Il cisplatino è utilizzato con schedula settimanale di 40 mg/m² settimanale per 5 cicli. Se il cisplatino non può essere utilizzato per età, comorbidità o alterata funzione renale, può essere sostituito dal carboplatino AUC 2 settimanale.

il tempo totale del trattamento dovrebbe essere compreso tra 52 e 60 giorni, dal momento che vi è una riduzione percentuale del controllo di malattia dell'0.7-1% per ogni giorno di ritardo oltre 55 giorni. La somministrazione di chemioterapia adiuvante con platino/5-fluorouracile o gemcitabina o con platino/taxani dopo questo trattamento non dà alcun beneficio clinico in termini di sopravvivenza e aumenta i rischi di grave tossicità.

È attualmente in corso uno studio clinico randomizzato internazionale (PAROLA) che vuole verificare se la stadiazione chirurgo-patologica dei linfonodi lombo-aortici è associata ad una sopravvivenza libera da malattia migliore rispetto al trattamento basato sulla stadiazione con PET/CT nel carcinoma localmente avanzato.

La NACT con regimi a base di platino seguita da isterectomia radicale può essere una opzione in casi selezionati di pazienti giovani con tumori in stadio Ib₃ previo adeguato counselling.

Secondo due recenti studi multicentrici randomizzati su pazienti con carcinoma cervicale in stadio I >4cm (FIGO 2009= Ib₂, FIGO 2018= Ib₃)-II, la chemio-radioterapia concomitante è superiore alla NACT a base di platino seguita da isterectomia radicale in termini di sopravvivenza libera da malattia, mentre la sopravvivenza globale è simile per i due approcci terapeutici. Nel trial di Gupta e coll., l'analisi per sottogruppi ha dimostrato che l'effetto detrimentalmente della chemio-chirurgia in termini di sopravvivenza libera da malattia era ancora maggiore nello stadio IIb (HR= 1.38; 95% CI= 1.02-1.87), mentre i due trattamenti avevano una sopravvivenza libera da malattia

sovrapponibile nello stadio I-II_a. A distanza di 24 mesi non vi era differenza nella tossicità vescicale e rettale tra i due gruppi, mentre la tossicità vaginale era significativamente minore nel braccio chemio-chirurgico. Nel trial della European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), la NACT seguita da isterectomia radicale mostrava un trend ad una sopravvivenza globale migliore nello stadio I (HR= 0.89, 95% CI= 0.48-1.65) e peggiore negli stadi IIa₂ (HR= 1.21, 95% CI= 0.59-2.49) and IIb (HR= 1.32, 95% CI= 0.93-1.88). Le tossicità croniche di grado 3-4 erano più frequenti nel braccio chemio-radioterapia.

La continua evoluzione sia nella radioterapia con fasci esterni sia nella brachiterapia MRI-based consente oggi di erogare dosi molto elevate (80-90 Gy al GTV) con notevole risparmio degli organi critici. Nello studio RetroEmbrace, focalizzato sulle nuove tecniche di Image Guided Adaptive BrachiTherapy (IGABT), la tossicità osservata di grado 3-4 era notevolmente ridotta a fronte di un migliore outcome.

È auspicabile che il numero di casi di carcinoma cervicale invasivo sottoposti a isterectomia radicale ogni anno per centro siano almeno 10.

L'EBRT prevede l'irradiazione del tessuto cervicale primario, dei tessuti adiacenti e dei linfonodi pelvici, eventualmente estesa alla regione lombo-aortica in caso di positività dei linfonodi iliaci comuni o lombo-aortici. La tecnica di elezione è la IMRT con IGRT per i motivi sopradetti. La dose totale erogata deve essere di 45-50 Gy (1.8 Gy a frazione). Un sovradosaggio sequenziale o un boost simultaneo integrato (SIB) fino ad una dose totale equivalente di 66 Gy è effettuato in casi di coinvolgimento dei parametri o dei linfonodi positivi, rispettivamente. La tecnica di trattamento 3D può essere utilizzata in casi selezionati. A livello cervicale deve essere successivamente eseguito un sovradosaggio con brachiterapia per raggiungere una dose totale equivalente, comprensiva del precedente trattamento radioterapico, di 85-95 Gy. In casi non candidabili a brachiterapia per ragioni cliniche o anatomiche, il sovradosaggio cervicale può essere effettuato con radioterapia a fasci esterni.

L'eviscerazione può essere presa in considerazione in casi selezionati di recidiva o persistenza centro-pelvica isolata di malattia dopo radioterapia o chemio-radioterapia, o a scopo palliativo in pazienti con fistola vescico-vaginale o retto-vaginale. Questo intervento deve essere eseguito in centri di riferimento con disponibilità di un team multidisciplinare esperto sia nella chirurgia ultraradicale sia nella chirurgia ricostruttiva intestinale e urologica.

3.5.2.2. Stadio FIGO IVB, recidiva a distanza, recidiva loco-regionale non trattabile con chirurgia o radioterapia

Il cisplatino è il singolo farmaco più attivo e la sua combinazione con un secondo farmaco con attività additiva o sinergica (taxolo, topotecan gemcitabina e vinorelbina) ha ottenuto una risposta obiettiva nel 21–50% dei casi, con una sopravvivenza mediana libera da progressione di 4.8–10.5 mesi ed una sopravvivenza mediana globale di 6.4–25+ mesi. Le risposte sono maggiori nelle sedi non irradiate rispetto a quelle irradiate.

Nello studio bifattoriale del Gynecologic Oncology Group [GOG] 240 , che ha randomizzato pazienti a ricevere chemioterapia (cisplatino/ taxolo o topotecan/ taxolo) con o senza bevacizumab, il regime topotecan /taxolo (con o senza bevacizumab) si associava ad un aumento significativo del rischio di progressione (HR= 1.39; 95% CI= 1.09–1.77) e ad un trend ad un rischio più alto di morte (HR= 1.20; 99% CI= 0.82–1.76) rispetto a cisplatino/ taxolo (con o senza bevacizumab). L'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia (con i due regimi valutati insieme) migliorava significativamente le percentuali di risposta, la sopravvivenza libera da progressione (HR= 0.67, 95% CI= 0.54–0.82) e la sopravvivenza globale (HR= 0.71; 98% CI= 0.54–0.95), ma si associava ad una aumentata incidenza di fistole gastro-enteriche o genito-urinarie di grado ≥ 3 (6% versus 0%), di eventi trombo-embolici di grado ≥ 3 (8% versus 1%) e di ipertensione di grado ≥ 2 (25% versus 2%).

Nello studio randomizzato KEYNOTE-826, che ha arruolato 617 pazienti con carcinoma cervicale a cellule squamose, adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso persistente, recidivante o metastatico che non avevano ricevuto una chemioterapia sistemica, l'aggiunta del pembrolizumab alla chemioterapia comprendente cisplatino o carboplatino/ taxolo \pm bevacizumab migliorava significativamente la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale nell'intention to treat population ed ancora di più nelle pazienti con PD-L1 combined positive score (CPS) ≥ 1 (HR per sopravvivenza libera da progressione= 0.62; 95% CI= 0.50-0.77; HR per sopravvivenza globale= 0.64; 95% CI= 0.50-0.81). Nelle pazienti con CPS ≥ 1 la sopravvivenza a 24 mesi era 53.0% e 41.3%, rispettivamente nel braccio con e senza pembrolizumab. Il profilo di tossicità della combinazione era consistente con i profili di tossicità noti dei singoli agenti. L'aggiunta del pembrolizumab alla chemioterapia con o senza bevacizumab non impattava negativamente sulla qualità di vita e sui patient-reported outcome (PRO). Attualmente il farmaco è indicato in aggiunta alla chemioterapia con cisplatino o carboplatino/ taxolo \pm bevacizumab e rimborsato da AIFA in pazienti con carcinoma cervicale persistente, recidivante o metastatico con punteggio PDL-1 CPS ≥ 1 che non siano state pretrattate con chemioterapia sistemica. È ammessa una chemioterapia precedente utilizzata come agente radiosensibilizzante e completata almeno 2 settimane prima dell'arruolamento con risoluzione di tutte le tossicità correlate al trattamento.

L'anticorpo monoclonale anti PD-1 cemiplimab ha dimostrato attività clinica rilevante in pazienti con carcinoma cervicale recidivante, metastatico o in progressione durante o dopo una precedente trattamento a base di platino. I dati di efficacia derivano da uno studio di fase III (EMPOWER-cervical 1/GOG3016/ENGOT-ex9) in cui sono state arruolate 608 donne in progressione dopo terapia di prima linea, che indipendentemente dal livello di espressione di PDL-1 sono state randomizzate a ricevere cemiplimab versus una monochemioterapia a scelta dello sperimentatore (gemcitabina, vinorelbina, inibitori della topo-isomerasi). La sopravvivenza globale (end-point primario dello studio) era migliore nelle pazienti trattate con cemiplimab (12 mesi versus 8.5 mesi, HR 0.69, 95% CI 0.56-0.84). Attualmente il farmaco non è ancora rimborsato dall' AIFA in questo setting clinico, ma è possibile averlo nell' ambito di un EAP riservato a pazienti con carcinoma cervicale persistente, recidivante o metastatico pretrattate con chemioterapia sistemica.

Il tisotumab vedotin è un farmaco di combinazione che consiste nell' associazione di un anticorpo monoclonale contro il fattore tissutale e della monometil-auristatina (agente citotossico che interferisce con i microtubuli del fuso mitotico). In uno studio di fase II condotto su 101 pazienti con carcinoma cervicale che avevano ricevuto uno o due regimi di chemioterapia per malattia recidivante o metastatica, il tisotumab vedotin ha ottenuto una percentuale di risposte obiettive del 24%, con una durata mediana della risposta di 8.3 mesi e con un accettabile profilo di tossicità. Questo farmaco, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti, non è ancora disponibile nel nostro paese.

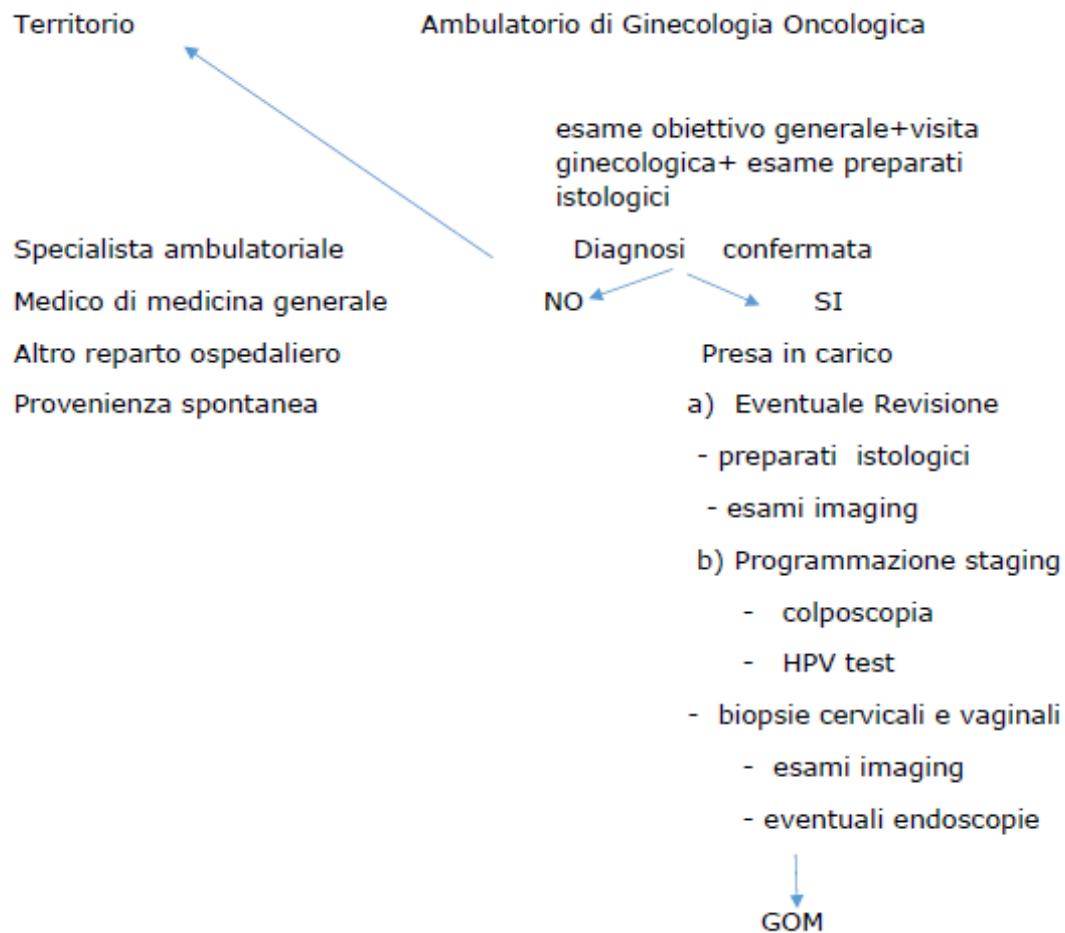
La radioterapia stereotassica può essere utilizzata in casi particolari per trattamento di malattia oligometastatica.

Terapia di supporto

La terapia di supporto trova indicazione nella palliazione dei sintomi e diventa la scelta definitiva quando non ci sono più opzioni di cura.

3.6. Diagrammi di flusso

Carcinoma della cervice uterina



3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

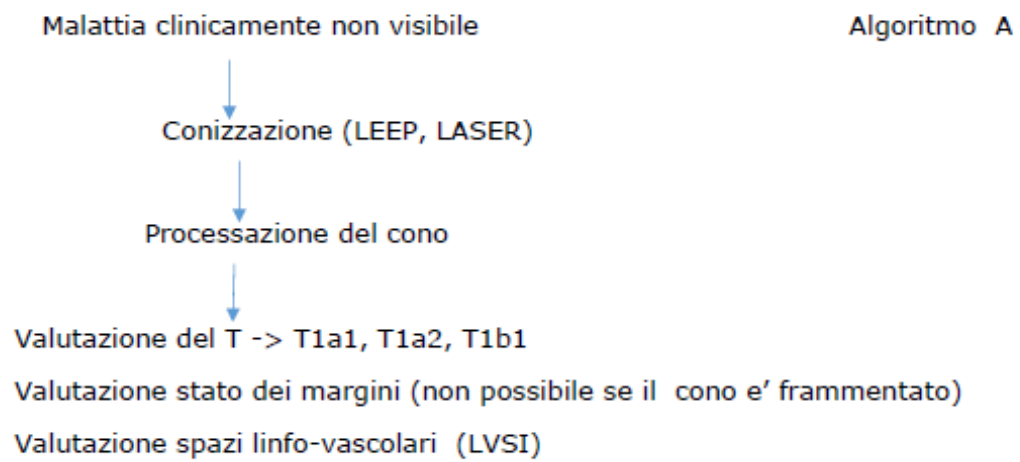
GOM

- > Valutazione estensione malattia
- > Valutazione condizioni generali/comorbidità

Malattia clinicamente non visibile	—————▶	Algoritmo A
Malattia invasiva iniziale clinicamente visibile	—————▶	Algoritmo B
Malattia localmente avanzata	—————▶	Algoritmo C
Malattia metastatica	—————▶	Algoritmo D

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina



3.6. Diagrammi di Flusso

Requisiti essenziali esame istopatologico su pezzo operatorio

Biopsia pre-operatoria: dimensioni non inferiori a 4 mm di spessore

Referto isto-patologico: istotipo e grading tumore, infiltrazione tumorale

Conizzazione: pezzo operatorio integro ed orientato dal chirurgo

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Infiltrazione stromale

Istotipo

Grading

Distanza in mm dai margini chirurgici

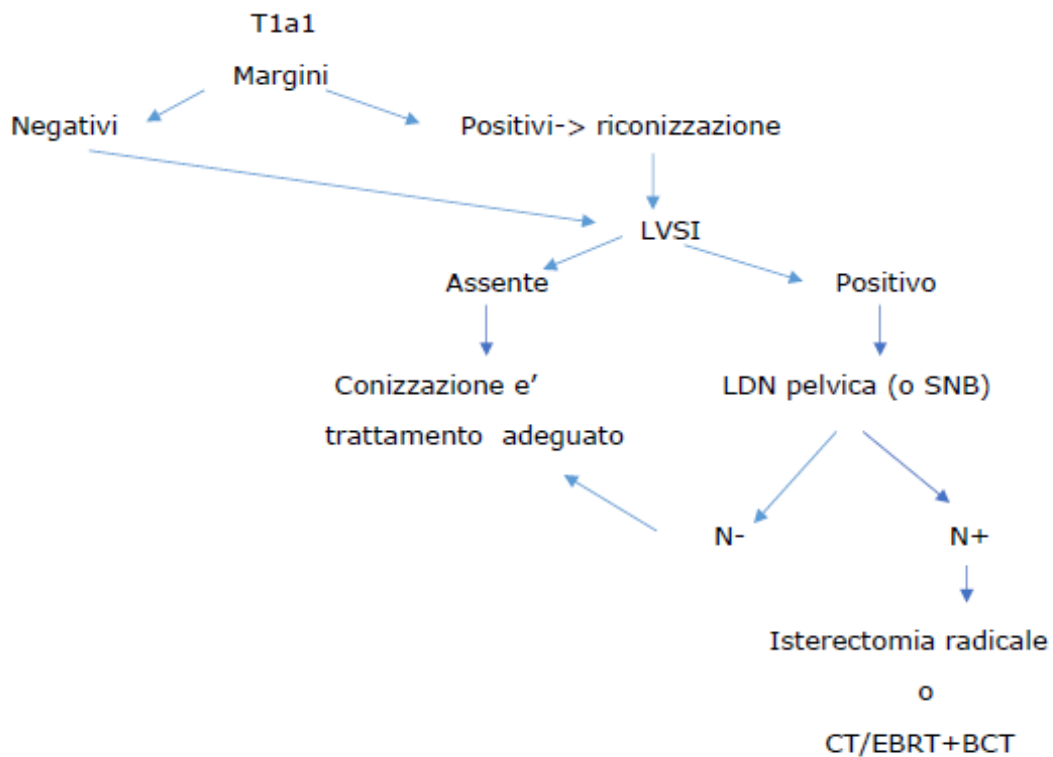
Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo A: Malattia clinicamente non visibile

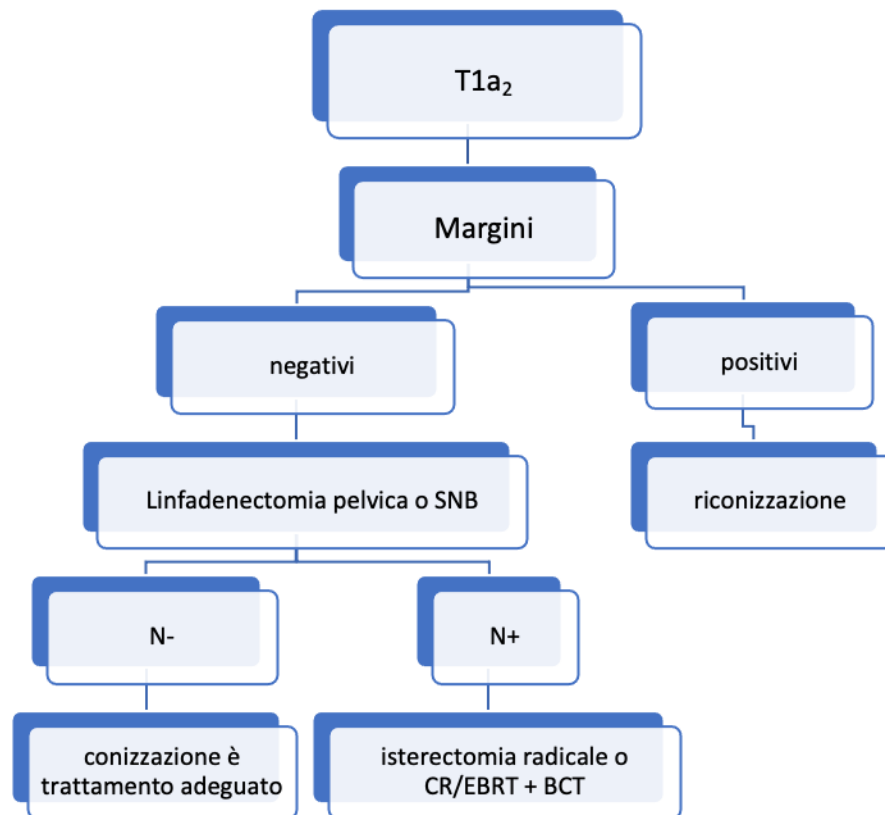


Indicatore:

linfadenectomia pelvica : Numero di linfonodi ≥ 20 ($\geq 80\%$ dei casi)

3.6 Diagramma di flusso. Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo A: Malattia clinicamente non visibile

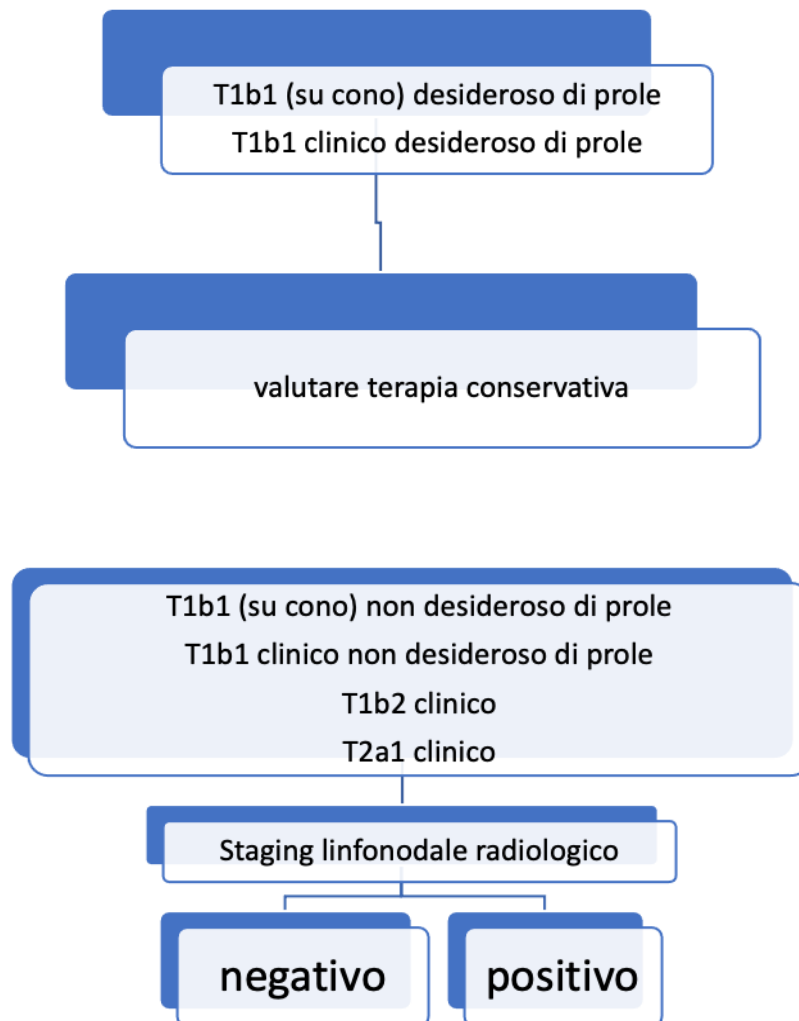


Indicatori: Linfadenectomia pelvica: numero di linfonodi ≥ 20 ($\geq 80\%$ dei casi)

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

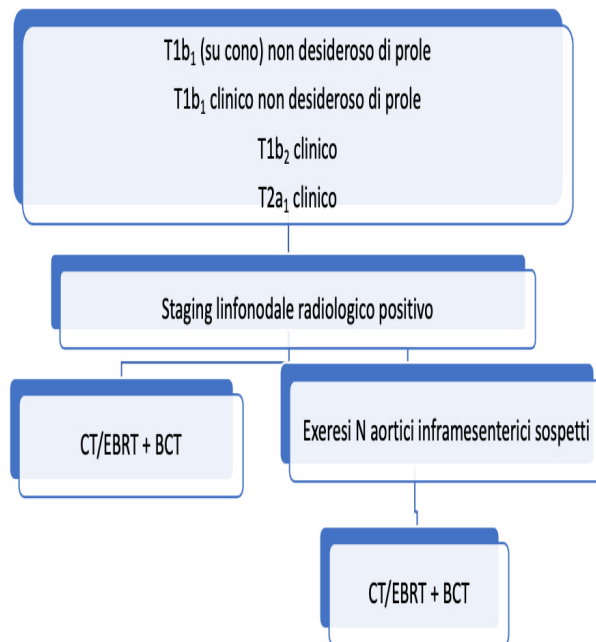
Algoritmo B: Malattia clinicamente non visibile (T1b1 su cono) o clinicamente visibile in stadio iniziale (T1b1, T1b2-T2a1)



3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

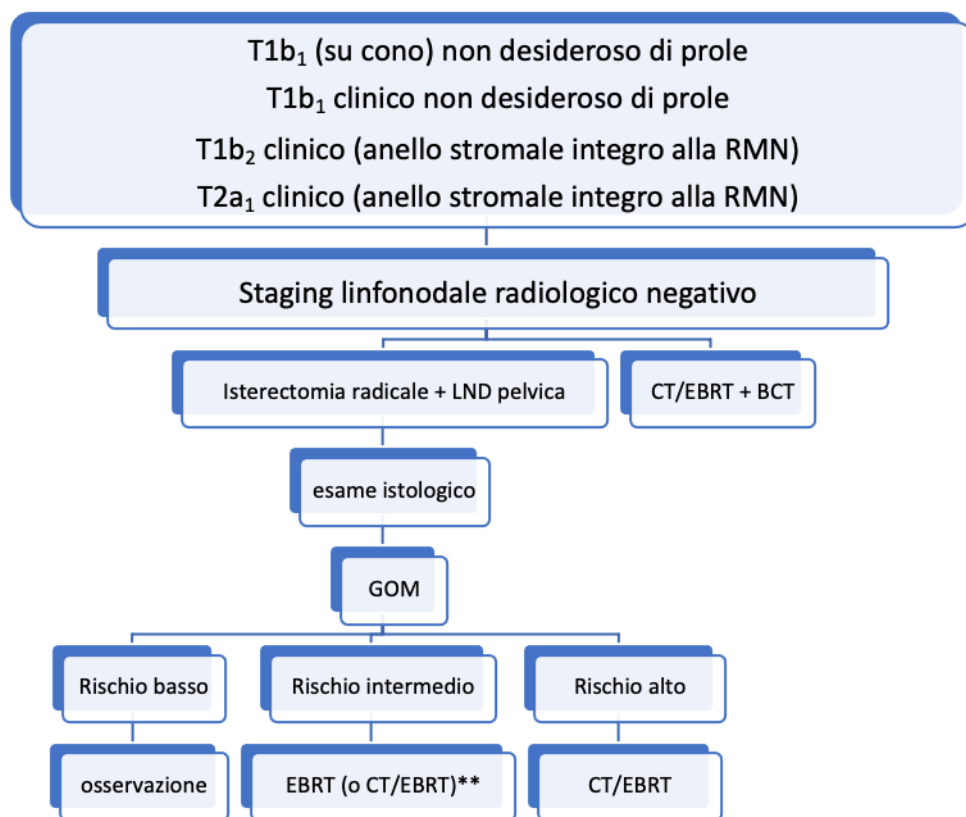
Algoritmo B e C: Malattia clinicamente non visibile (T1b1 su cono) o clinicamente visibile in stadio iniziale (T1b1-2-T2a1)



3.6. Diagramma di flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo B e C: Malattia clinicamente non visibile (T1b1 su cono) o clinicamente visibile in stadio iniziale (T1b1, T1b2, T2a1)



*Rischio definito in base a: stato linfonodale, stato parametri, margini chirurgici, variabili prognostiche sul T secondo Sedlis

** L'osservazione è una opzione alternativa, quando è stata eseguita una adeguata isterectomia radicale da parte di un team chirurgico esperto

Indicatore:

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

Linfadectomia pelvica: numero di linfonodi ≥ 20 ($\geq 80\%$ dei casi)

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Isterectomia radicale con linfadenectomia

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Infiltrazione stromale

Istotipo

Grading

Distanza in mm dalla sierosa

Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

Stato infiammatorio intra-/peri-lesionale

Eventuali lesioni associate (CIN, AIS)

Eventuali co-localizzazioni (possibili con alcuni istotipi)

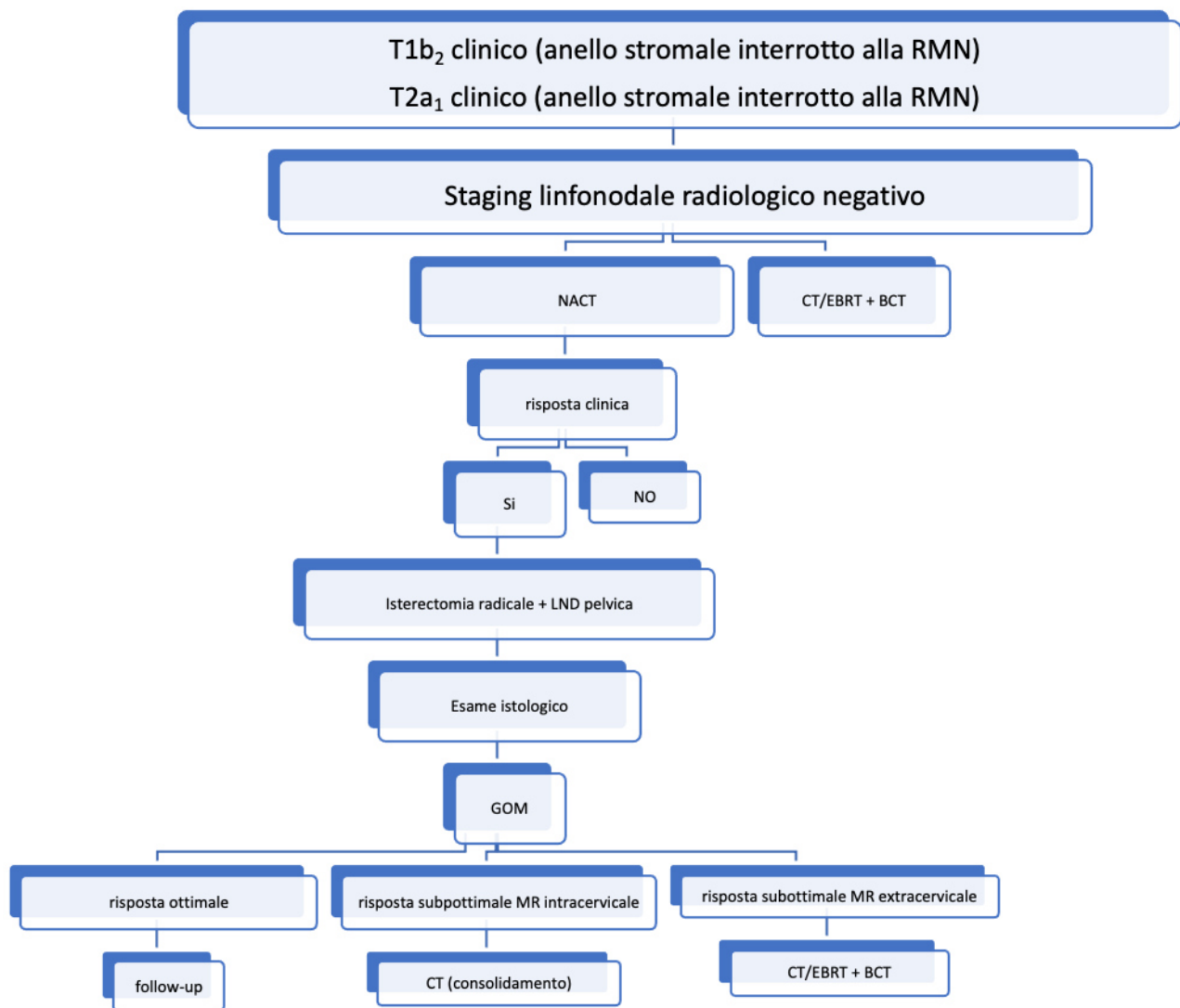
Stato porzione vaginale

Stato parametrii

N° linfonodi asportati

N° linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra- o extra-capsulare.

3.6 Diagramma di flusso Carcinoma della cervice uterina. Algoritmo B



Indicatore

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

Linfadectomia pelvica: numero di linfonodi ≥ 20 ($\geq 80\%$ dei casi)

Risposta patologica sul pezzo operatorio di isterectomia radicale + linfadenectomia pelvica

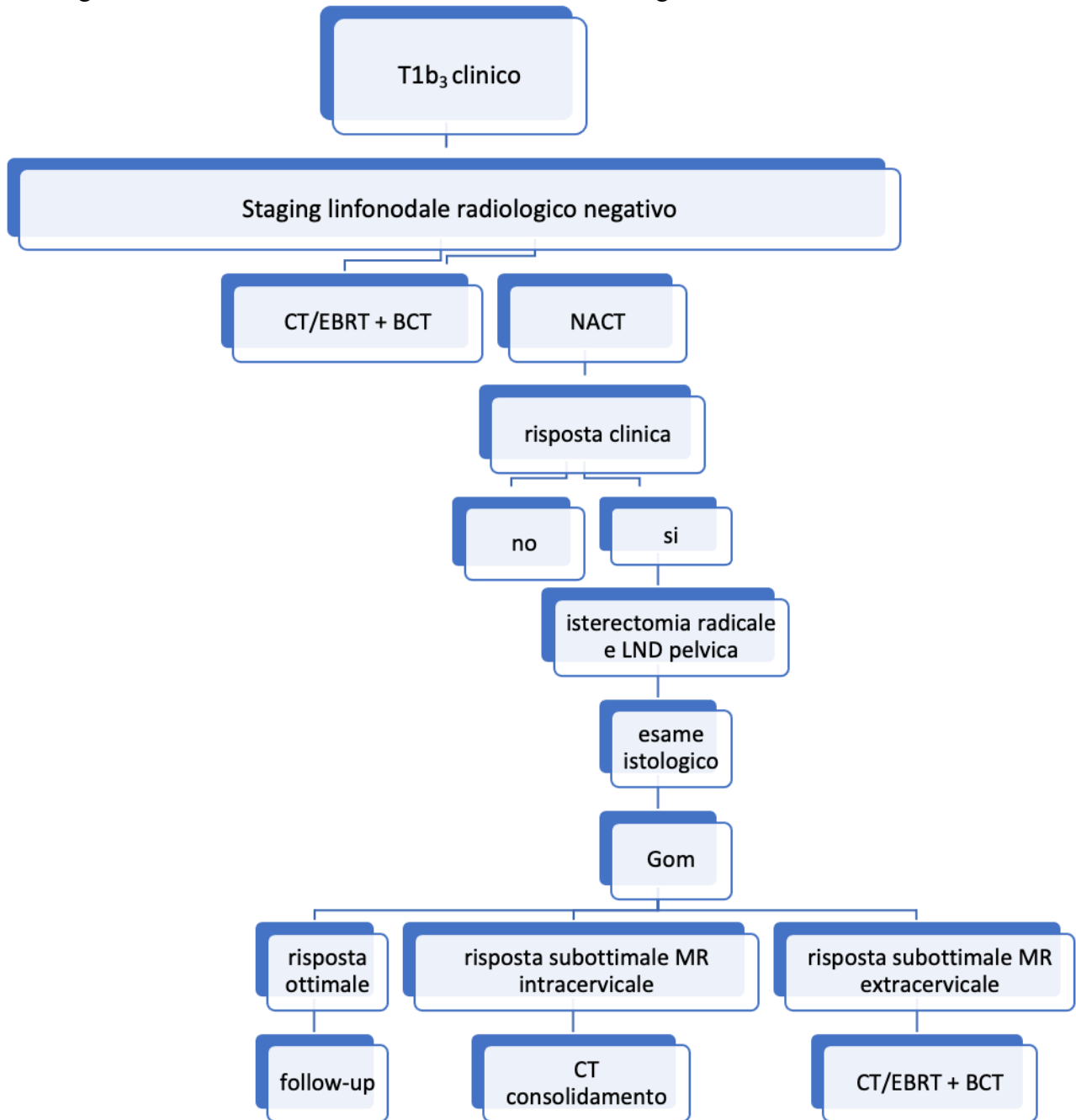
OTTIMALE: completa scomparsa del tumore o malattia residua (MR) persistente nella cervice con invasione stromale < 3mm (incluso il carcinoma in situ); N negativi

SUBOTTIMALE CON MR INTRA-CERVICALE: MR persistente nella cervice con invasione stromale > 3mm MR; N negativi

SUBOTTIMALE CON MR EXTRA- CERVICALE

- a) N positivi (indipendente dallo stato dei parametri e/o margini chirurgici)
- b) N negativi; parametri e/o margini chirurgici positivi

3.6 Diagramma di flusso Carcinoma della cervice uterina. Algoritmo C

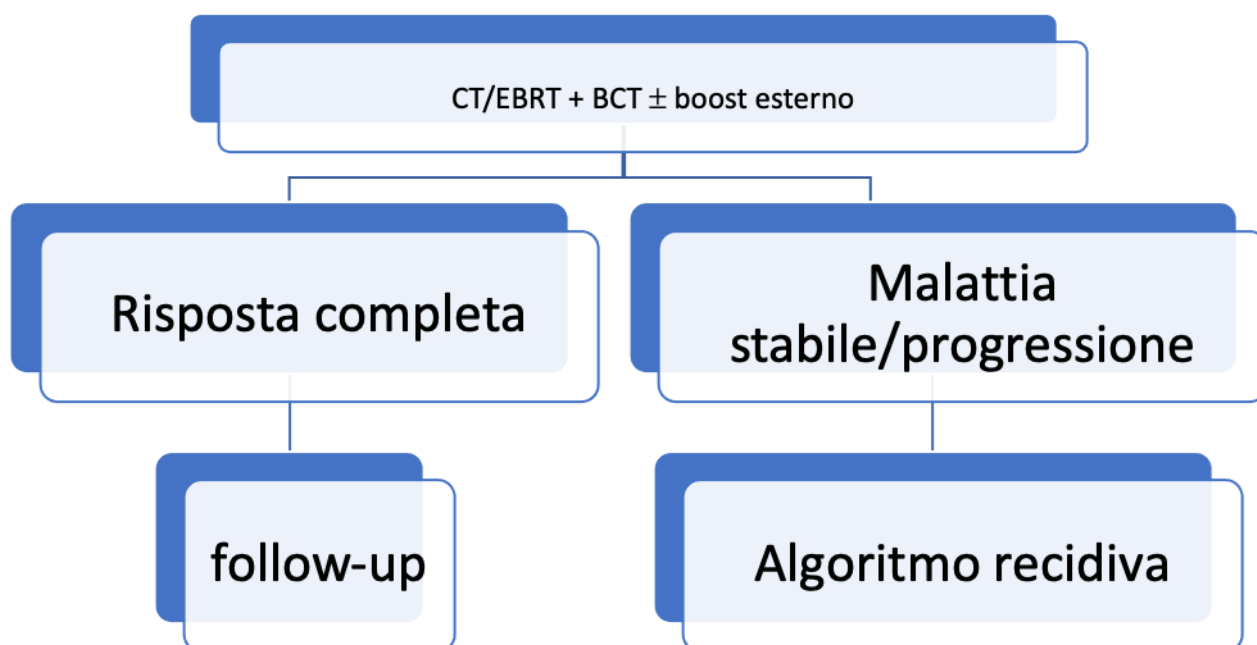


CT/EBRT + BCT è il trattamento standard; la NACT con regimi a base di platino seguita da isterectomia radicale può essere una opzione in casi selezionati di pazienti in stadio Ib₃

3.6 Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo C: **Malattia localmente avanzata (T2a₂, T2b, T3, T4a)**



3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo D: Malattia metastatica

- CT palliativa (platino/taxani \pm bevacizumab \pm pembrolizumab)
- EBRT e/o BCT palliativa
- Cemiplimab
- Best Supportive Care

Numero di casi discussi in GOM/numero totale di casi (>90%)

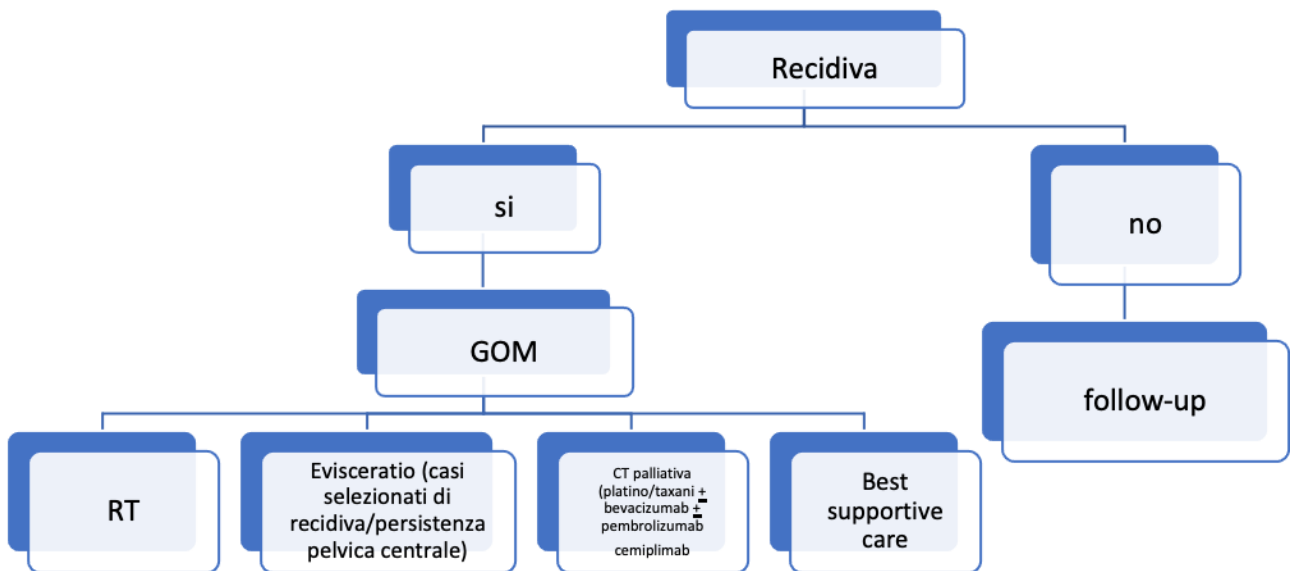
3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina: Follow-up

Specialista ambulatoriale

Reparto ospedaliero di provenienza

Controlli periodici con esami clinici e di imaging



Indicatori: numero di casi discussi in ambito GOM /numero totale di casi (>90%)

4. Carcinoma dell'endometrio

4.1. Epidemiologia

Il GLOBOCAN ha riportato che nel 2020 vi sono stati nel mondo 417.367 nuovi casi di carcinoma dell'endometrio e 97.370 decessi per questa patologia.

Classicamente i carcinomi dell'endometrio sono stati suddivisi in due varianti anatomo-cliniche: i carcinomi endometrioidi estrogeno-dipendenti ed i carcinomi non-endometrioidi, comprendenti il carcinoma sieroso papillare ed il carcinoma a cellule chiare, che non sono estrogeno-dipendenti e che hanno patogenesi molecolare, comportamento biologico e prognosi completamente diverse. Recentemente, The Cancer Atlas Research Network (TCGA), sulla base di analisi genomiche, trascrittomiche e proteomiche, ha proposto una classificazione molecolare del carcinoma endometriale in quattro categorie : ultramutati [POLE mutati], ipermutati con instabilità dei microsatelliti [MSI-H], low-copy number [endometrioidi] e high-copy number [serous-like]), che meglio riflettono l'eterogeneità di questo tumore. Talhouk e coll. hanno suggerito una classificazione su base molecolare semplificata e pragmatica detta Proactive Molecular Risk Classifier Endometrial Cancer (ProMise), che non richiede la costosa metodologia genomica , che è applicabile a tessuti inclusi in formalina e fissati in paraffina. Questa classificazione distingue quattro tipi molecolari simili ma non identici a quelli del TGCA, sulla base della valutazione immunoistochimica delle proteine codificate dai geni del Mismatch Repair (MMR) e di p53 e della valutazione dello stadio mutazionale di POLE (ricerca di *hot spot mutation* nel dominio esonucleasico della polimerasi- β). Questa classificazione distingue tumori POLE- β mutati (5-15%), tumori con MSI-H/MMR-deficient ([MMR-d] (25-30%), tumori con p53 abnormal [p53 abn] (5-15%) e tumori senza alterazioni molecolari specifiche [NSMP] (30-40%). La presenza di MSI-H/MMR-d deve indirizzare la donna a valutazione genetica per lo screening della sindrome di Lynch. L'applicazione di questa nuova classificazione sta modificando l'approccio terapeutico e soprattutto il trattamento adiuvante.

4.2. Screening

Non vi è indicazione a screening per il carcinoma dell'endometrio nella popolazione generale.

Per le donne con sindrome di Lynch è da discutere uno screening annuale a partire dai 35 anni con esame ginecologico, ecografia trans-vaginale annuale e sampling endometriale (vabra, isteroscopia) annuale o biennale.

L'isterectomia con ovaro-salpingectomia bilaterale per prevenire il carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio dovrebbe essere presa in considerazione dopo il completamento del desiderio riproduttivo e preferibilmente prima dei 40 anni. I pro e i contro della chirurgia profilattica devono essere discussi con la donna, facendo presente che la terapia estrogenica sostitutiva può essere utilizzata nella maggior parte dei casi in donne operate in premenopausa.

4.3. Diagnosi

La diagnosi di questa neoplasia viene effettuata su prelievo biotico eseguito con isteroscopia o D&C. L'esame istologico deve specificare l'istotipo endometriode o non endometriode. Il work-up preoperatorio prevede la colposcopia, il Pap-test, la ecografia transvaginale, la RM pelvica e il completamento diagnostico con TC addome e torace.

La RM pelvica permette di valutare l'infiltrazione miometriale, l'interessamento cervicale, e l'eventuale coinvolgimento della sierosa uterina o degli annessi e di eventuali linfadenopatie pelviche. La TC torace e addome evidenzia l'eventuale presenza di adenopatie lombo-aortiche e di diffusione di malattia a distanza, mentre ulteriori indagini (cistoscopia, colonscopia, PET/CT) sono eseguite su indicazione clinica.

4.4. Stadiazione

Il carcinoma endometriale è comunemente stadato secondo la classificazione anatomo-chirurgica della FIGO (2009). Va tuttavia ricordato che nel 2023 la FIGO suggerito una nuova stadiazione basata sui dati e sulle analisi delle classificazioni molecolari e istologiche riportate nelle linee guida ESGO/ESTRO/ESP. Questa stadiazione dovrebbe essere utilizzata in tutti i casi, poiché riflette le nuove conoscenze sul comportamento biologico dei diversi sottotipi del carcinoma endometriale. Se il sottotipo molecolare è noto, questo deve essere riportato nello stadio FIGO con l'aggiunta di "m" per la classificazione molecolare e di una nota che indica lo specifico sottotipo. La dimostrazione di p53abn o POLE mutata in un carcinoma in stadio I-II comporta un upstaging o un downstaging della malattia (**IIcM_{p53abn} or IA_{mPOLEmut}**).

4.5. Terapia

4.5.1. Terapia conservativa

In casi accuratamente selezionati di donne giovani, fortemente desiderose di prole con diagnosi di iperplasia endometriale atipica/neoplasia endometriale intra-epiteliale (EIN) o di carcinoma endometriode ben differenziato (G1) senza fattori di rischio genetico, è ammessa la possibilità di un trattamento conservativo, se le indagini di imaging preoperatorio (RM eseguita da radiologo esperto dedicato) dimostrano che non vi è infiltrazione miometriale, le ovaie sono macroscopicamente indenni e non vi sono linfonodi sospetti. La laparoscopia può essere eseguita in casi particolari per completare l'inquadramento diagnostico di una eventuale patologia ovarica.

Il trattamento conservativo consiste nella resezione isteroscopica del tumore seguita da ormonoterapia con progestinici per via orale o con IUD medicata, associati o meno ad agonista del GN-RH, previo un dettagliato counselling. La paziente deve sottoporsi ad un controllo istologico dell'endometrio, preferibilmente con biopsia mirata con tecnica GRASP senza rimozione di IUD, dopo tre e sei mesi dall'inizio del trattamento. In caso di risposta completa, la paziente può essere inviata ad un centro di procreazione medicalmente assistita (PMA). In caso di risposta parziale può proseguire il trattamento per altri sei mesi con ripetizione del prelievo endometriale. Se la paziente è in risposta completa può essere inviata alla PMA, alternativamente è consigliabile l'isterectomia totale con o senza l'ovaro-salpingectomia bilaterale.

La donna deve essere informata che il trattamento conservativo non è la terapia standard, e che pertanto deve accettare un programma di follow-up intensivo, e prevedere la possibilità di una successiva chirurgia demolitiva in caso di insuccesso terapeutico oppure dopo la gravidanza.

4.5.2. Malattia in apparente stadio clinico iniziale

4.5.2.1 Chirurgia

Il trattamento standard di una paziente con carcinoma endometriode apparentemente confinato all'utero è l'isterectomia extra-fasciale con ovaro-salpingectomia bilaterale e citologia peritoneale, con o senza linfadenectomia pelvica e/o aortica e/o biopsia del linfonodo sentinella, per via preferenzialmente, mini-invasiva. La sensibilità della biopsia del linfonodo sentinella nello staging linfonodale del carcinoma endometriale apparentemente iniziale è stata confermata da molti studi che hanno favorito l'implementazione di questa procedura nell'approccio chirurgico. La identificazione del linfonodo sentinella con il verde indocianina somministrato per via

intracervicale rappresenta il metodo di scelta. La biopsia del linfonodo sentinella, è una procedura validata nella malattia a rischio basso o intermedio e può rappresentare una alternativa alla linfadenectomia sistematica nelle pazienti con malattia in I-II stadio a rischio intermedio-alto o a rischio alto, considerando la minore morbidità e il ruolo stadiativo della linfadenectomia sistematica in questo setting clinico. Rimane obbligatoria l'asportazione dei linfonodi sospetti all'imaging preoperatorio e/o all'esplorazione chirurgica indipendentemente dal linfonodo sentinella. Qualora il linfonodo sentinella non risulti identificabile da uno o entrambi i lati e la stadiazione linfonodale risulti necessaria per la stratificazione del rischio e per la scelta dell'eventuale trattamento postoperatorio, si deve eseguire la linfadenectomia sistematica mono o bilaterale.

La preservazione delle ovaie può essere presa in considerazione in donne in premenopausa che abbiano: età <45 anni, carcinoma endometriode di basso grado, invasione miometriale <50%, nessuna evidenza di malattia in sede ovarica o extra-uterina, anamnesi familiare negativa per sindrome di Lynch o mutazione di BRCA. In caso di conservazione delle ovaie è raccomandata la salpingectomia bilaterale.

Qualora la paziente non venga giudicata idonea per una chirurgia laparoscopica per alto rischio di conversione, soprattutto in caso di obesità, è consigliabile inviarla per una seconda opinione presso un centro che dispone del robot per verificare se sia operabile con questo strumento. Alternativamente, deve essere valutata la possibilità di una colpoisterectomia anche con anestesia loco-regionale. Le pazienti non operabili neppure per via vaginale sono trattate con radioterapia +/- ormonoterapia.

Una paziente con carcinoma non endometriode idonea per chirurgia viene sottoposta a isterectomia extra-fasciale, ovaro-salpingectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica e/o aortica o biopsia del linfonodo sentinella, e biopsie peritoneali. L'omentectomia è indicata nel carcinoma sieroso, nel carcinoma indifferenziato e nel carcinosarcoma per l'alto rischio di metastasi microscopiche omentali, mentre non è suggerita nel carcinoma a cellule chiare. Qualora la paziente non sia giudicata elegibile per chirurgia addominale, valgono le stesse indicazioni fatte per la stessa tipologia di donne con carcinoma endometriode.

E' auspicabile che il numero di casi di carcinoma endometriale sottoposti a chirurgia ogni anno per centro sia almeno 10.

4.5.2.2. Diagnosi, istologia e biologia molecolare

Nel diagramma di flusso 6 sono riportati i reperti che devono essere specificati nel referto

istopatologico, che consente di suddividere le pazienti in categorie a differente rischio. La prognosi è ottima nei tumori POLE- \square mut, anche se di alto grado, sfavorevole nei tumori p53 abn, e intermedia nei tumori con MSI-H/MMR-d o NSMP. Un 3-5% dei carcinomi endometriali hanno più di una caratteristica molecolare e sono definiti 'multiple-classifier'. Osservazioni desunte da un numero limitato di casi sembrano suggerire di categorizzare i tumori POLE- \square mut/p53abn come neoplasie POLE- \square mut e i tumori MMRd/p53abn come neoplasie MMRd. Pertanto, quando è presente una mutazione di POLE- \square essa rappresenta il driver biologico e quindi la neoplasia è considerata POLE- \square mutata ad ottima prognosi. In caso di coesistenza di MSI-H/MMR-d e p53abn, è la prima che guida la prognosi.

Nello studio randomizzato PORTEC-3, che confrontava quale trattamento adiuvante la combinazione di chemioterapia e radioterapia verso la radioterapia esclusiva nel carcinoma endometriale definito ad alto rischio in base alle classiche variabili anatomo-patologiche, l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia migliorava la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale e questo vantaggio era maggiore nel sottogruppo delle pazienti in III stadio (HR= 0.61, 95% CI= 0.42-0.89 e HR= 0.63, 95% CI= 0.41-0.99, rispettivamente) e in quello delle pazienti con carcinoma sieroso (HR= 0.48, 95% CI= 0.24-0.96 e HR= 0.42, 95% CI= 0.22-0.80, rispettivamente). La valutazione immunoistochimica di p53 e delle proteine MMR ed il sequenziamento del dominio esonucleasico di POLE sono state eseguite retrospettivamente in 423 pazienti incluse in questo studio. La sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni era 48% nelle pazienti con p53abn, 98% in quelle con POLEmut, 72% in quelle con MMR-d e 74% in quelle con NSMP (p <0.001). E' interessante osservare che l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia migliorava significativamente la sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni nelle pazienti con p53abn (59% vs 36%, p= 0.019) ma non in quelle con MMR-d (68% vs 76%, p= 0.428), con NSMP (80% vs 68%, p= 0.243) e con POLEmut (100% vs 98% p= 0.637). E' in corso di pianificazione uno studio prospettico randomizzato (RAINBO) con l'intento di ridefinire il trattamento adiuvante in base al profilo molecolare.

4.5.2.3 Terapia adiuvante post-chirurgica

Appena disponibile l'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio, la paziente deve essere inviata al GOM per valutare la necessità ed il tipo di trattamento adiuvante, sulla base della stadiazione patologica, dell'istotipo, del grado di differenziazione, del LVSI, dell'età, delle comorbidità, del PS, e della classificazione molecolare. La integrazione del referto isto-patologico con la classificazione molecolare permette di definire meglio le classi di rischio.

Le pazienti a basso rischio non necessitano di un ulteriore trattamento. Si sottolinea che anche le pazienti in stadio I-II POLE- \square mut verosimilmente non beneficiano di un trattamento adiuvante. È infrequente trovare questa mutazione in pazienti con malattia avanzata. Anche le pazienti con carcinoma endometriale POLE- \square mut in stadio III possono essere considerate a basso rischio, ma attualmente non ci sono dati di outcome clinico in queste pazienti non sottoposte a trattamento adiuvante.

Le pazienti a rischio intermedio possono ricevere una brachiterapia adiuvante, per ridurre il rischio di recidiva vaginale, o nessuna ulteriore terapia specialmente se di età <60 anni. La terapia adiuvante non è in genere raccomandata per tumori in stadio Ia p53 abn non infiltranti il miometrio o confinati a un polipo.

Le pazienti a rischio intermedio-alto sono trattate con radioterapia esterna pelvica. L'aggiunta della chemioterapia concomitante e/o sequenziale alla radioterapia esterna pelvica potrebbe essere presa in considerazione specialmente se il grado è G3 e/o è presente "substantial" LVSI (≥ 4 vasi positivi in almeno un vetrino colorato con ematossilina-eosina). Lo schema di chemioterapia in queste pazienti è rappresentato dalla combinazione di carboplatino + taxolo .

Le pazienti a rischio alto sono trattate con radioterapia esterna pelvica e chemioterapia concomitante e adiuvante, oppure con chemioterapia e radioterapia sequenziale oppure con chemioterapia da sola. La chemioterapia adiuvante aggiunta alla radioterapia viene somministrata per 4 cicli, mentre la chemioterapia esclusiva prevede 6 cicli di trattamento.

La EBRT consiste nell'irradiazione dello scavo pelvico con dose totale di 45-50 Gy (1.2 Gy per frazione al giorno per 5 giorni la settimana), eventualmente estesa alla regione lombo-aortica in caso di positività dei linfonodi iliaci comuni o lombo-aortici. La tecnica da utilizzare è la IMRT con IGRT. Le tecniche di trattamento 3D conformazionali possono essere ammesse in casi selezionati con le stesse dosi.

La brachiterapia andrebbe iniziata preferibilmente entro 6-8 settimane e comunque non oltre le 12 settimane dalla chirurgia. Il trattamento dovrebbe coinvolgere i 2/3 superiori della vagina, fatta eccezione per i casi con LSVI+ o con margini chirurgici positivi nei quali può essere indicato il trattamento di tutta la vagina. Per quanto riguarda la brachiterapia esclusiva postoperatoria con tecnica HDR, i frazionamenti maggiormente utilizzati sono 6 Gy per 5 frazioni, 7 Gy per 3 frazioni o 5.5 Gy per 4 frazioni. Quando la brachiterapia è utilizzata come boost dopo EBRT, il frazionamento più utilizzato 4-6 Gy in 2 o 3 frazioni.

4.5.3. Malattia in stadio clinico III-IV

Qualora gli esami di imaging evidenzino una diffusione della malattia agli annessi e/o ai linfonodi lombo-aortici, ovvero all' omento, al peritoneo e ai linfonodi inguinali, il trattamento iniziale è ancora chirurgico, qualora sia presumibile ottenere una citoriduzione macroscopicamente completa con accettabile morbidità, dopo una accurata discussione del caso da parte del GOM. Devono essere asportati i linfonodi sospetti all' imaging o alla palpazione intra-operatoria, mentre non vi è indicazione a linfadenectomia sistematica pelvica e lombo-aortica di linfonodi non sospetti. Non sembra utile un debulking chirurgico subottimale con una malattia macroscopica residua < 10 mm. La chirurgia deve essere seguita da chemioterapia e/o radioterapia. Qualora non sia possibile una chirurgia citoriduttrice primaria, la paziente deve essere trattata con chemioterapia a base di carboplatino \pm taxolo.

In presenza di una malattia localmente avanzata coinvolgente vagina, vescica, sigma-retto o parametri ma senza metastasi a distanza, e non candidabile a chirurgia, la paziente potrebbe essere trattata con chemioterapia neoadiuvante seguita da radioterapia radicale o da chirurgia personalizzata alla luce della risposta terapeutica.

In presenza di una malattia in IVb stadio alla diagnosi, la paziente dovrebbe essere candidata a chemioterapia di prima linea con carboplatino + taxolo). Lo studio di fase III RUBY ha arruolato 494 pazienti con carcinoma endometriale in stadio III-IV o alla prima recidiva in un braccio trattato con dostarlimab/carboplatino/taxolo seguito da dostarlimab fino a tre anni ed un braccio trattato con la stessa chemioterapia più placebo. L' aggiunta del dostarlimab migliorava la sopravvivenza libera da progressione a due anni nell' intera popolazione (HR= 0.64; 95% CI= 0.51-0.80) e ancora di più nelle pazienti MMR-d/MSI-H (HR= 0.28; 95% CI= 0.16-0.50). Il dostarlimab non è ancora registrato con questa indicazione. Analoghi risultati sull'efficacia della combinazione di chemioterapia e immunoterapia, soprattutto nella popolazione con MSI-H, sono stati ottenuti nello studio di fase III NRG-GY018 che ha valutato l'aggiunta di pembrolizumab a carboplatino + taxolo. Attualmente questa combinazione non è rimborsabile in Italia. In caso di recidiva di malattia, è necessaria la valutazione della biologia molecolare se non presente alla diagnosi. In caso di MSI-H/MMR-d, sulla base dei risultati dello studio GARNET è possibile prescrivere immunoterapia con dostarlimab. Lo studio di fase I presentato all' ASCO 2022 ha riportato percentuali di risposta obiettiva del 45.4% e del 15.4% nelle pazienti MSI-H/MMR-d e MSS/MMR-proficient (MMRp), rispettivamente. Attualmente dostarlimab e pembrolizumab sono indicati e rimborsati da AIFA nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma MSI-H/MMR-d.

Il lenvatinib, un inibitore delle tirosinchinasi associate a molteplici target (VEGF-R 1-3, FGFR 1-4, PDGF- α , RET e KIT), di per sè ha una limitata efficacia nel carcinoma endometriale, ma in associazione con il pembrolizumab ha ottenuto tassi di risposta promettenti nelle pazienti prechemiotratte con neoplasia endometriale non-MSI-H/MMR-p.

Lo studio di fase III KEYNOTE-775 ha randomizzato 827 pazienti con carcinoma endometriale avanzato, recidivante o metastatico di qualunque istotipo, ad eccezione del carcinosarcoma, già trattate con un regime a base di platino, a ricevere la combinazione lenvatinib/pembrolizumab oppure una monochemioterapia a scelta del centro (taxolo settimanale o doxorubicina). La combinazione ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale sia nell'intera popolazione di pazienti (HR= 0.56; 95% CI= 0.47-0.66 e, rispettivamente, HR= 0.62; 95% CI= 0.51-0.75) sia nel sottogruppo di pazienti con MMR-p (HR= 0.60; 95% CI= 0.50-0.72 e, rispettivamente, HR= 0.68; 95% CI= 0.56-0.84). In Italia la combinazione di

lenvatinib+ pembrolizumab e' indicata e rimborsata da AIFA nel trattamento di

Il linea delle pazienti con carcinoma endometriale in progressione durante o dopo una prima linea di chemioterapia contenente platino indipendentemente dallo stato MMR. Tuttavia e' consigliabile riservare questa combinazione a pazienti con neoplasia MMRp. Le pazienti possono aver ricevuto un ulteriore regime a base di platino nel setting adiuvante o neoadiuvante. Sono escluse le pazienti con diagnosi di carcinosarcoma. È attualmente in corso uno studio randomizzato di fase III (ENGOT-en9/LEAP-001) che confronta lenvatinib/pembrolizumab versus carboplatino/ taxolo in pazienti con carcinoma endometriale in stadio III-IV o recidivante non pretrattate nel setting metastatico. Le pazienti possono aver ricevuto una precedente chemioterapia solo nel setting adiuvante o neoadiuvante o concomitantemente alla radioterapia purchè la recidiva sia comparsa almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di chemioterapia.

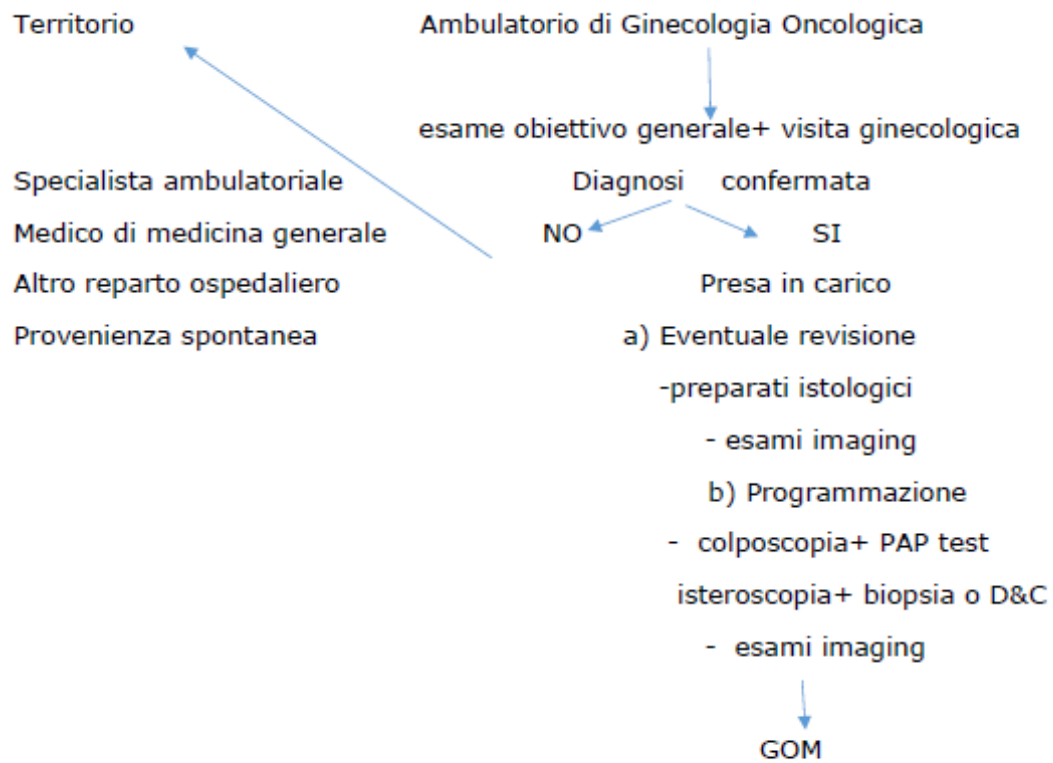
Nelle pazienti che esprimono i recettori ormonali, l' ormonoterapia con inibitori delle aromatasi, eventualmente associati ad everolimus, con progestinici o con fulvestant rimane una opzione terapeutica in soggetti non candidabili a chemioterapia e immunoterapia in assenza di altre opzioni terapeutiche.

La radioterapia stereotassica può essere utilizzata in casi particolari per trattamento di malattia oligometastatica.

Terapia di supporto

La terapia di supporto trova indicazione nella palliazione dei sintomi e diventa la scelta definitiva quando non ci sono più opzioni di cura.

4.6. Diagrammi di flusso Carcinoma dell' endometrio



4.6. Diagrammi di flusso

Carcinoma dell' endometrio

GOM

Valutazione estensione malattia

Valutazione internistica e anestesiologicala

4.6. Diagrammi di flusso

Carcinoma endometrioide confinato all'endometrio
in giovane donna desiderosa di prole

Algoritmo A

carcinoma in apparente stadio clinico iniziale

Algoritmo B

Carcinoma avanzato

Algoritmo C

Carcinoma metastatico

Algoritmo D

Algoritmo A: Carcinoma endometrioide apparentemente confinata all' endometrio in giovane donna desiderosa di prole

Revisione dei preparati istologici di D&C e/o biopsia isteroscopica

- 1) MRI e US addomino-pelvica
- 2) laparoscopia diagnostica (opzionale)

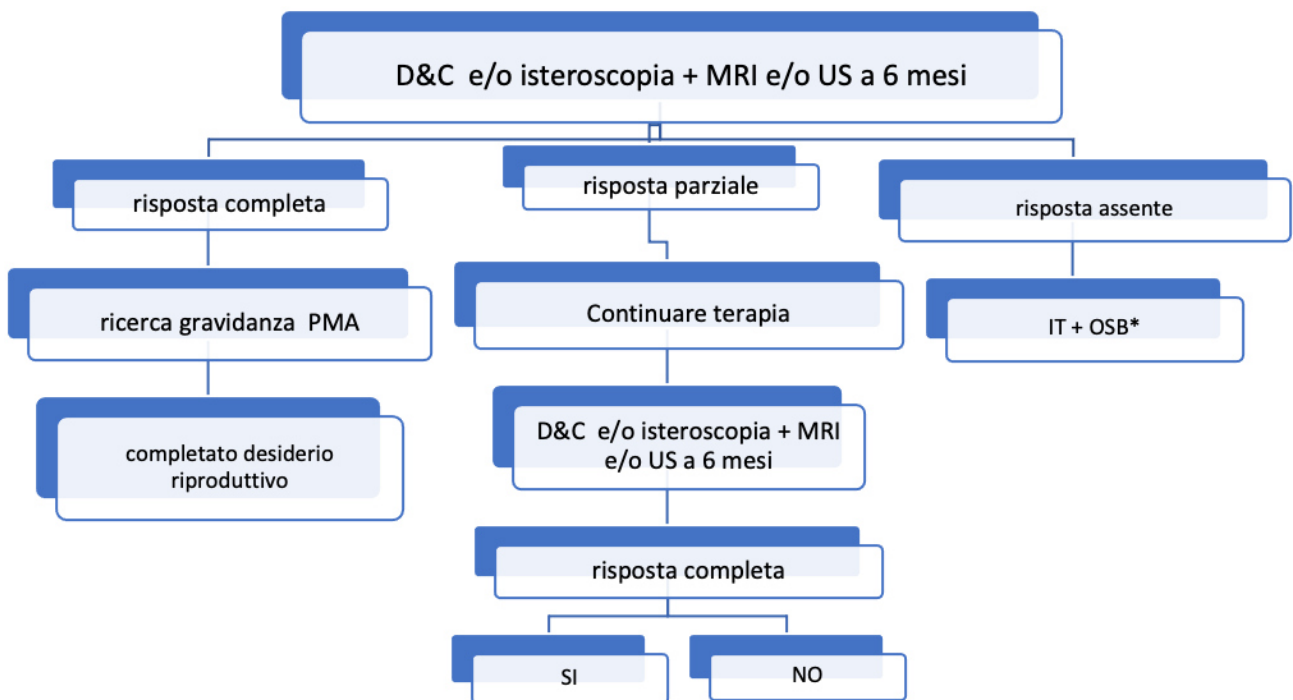
Se a) l' istologia è iperplasia atipica/EIN o carcinoma endometrioide G1;

- b) l' infiltrazione endometriale è assente;
- c) le ovaie sono macroscopicamente indenni;
- d) i linfonodi non sono sospetti

Ormonoterapia (progestinici orali e/o LNG-IUD \pm GN-RH agonista)

Follow-up

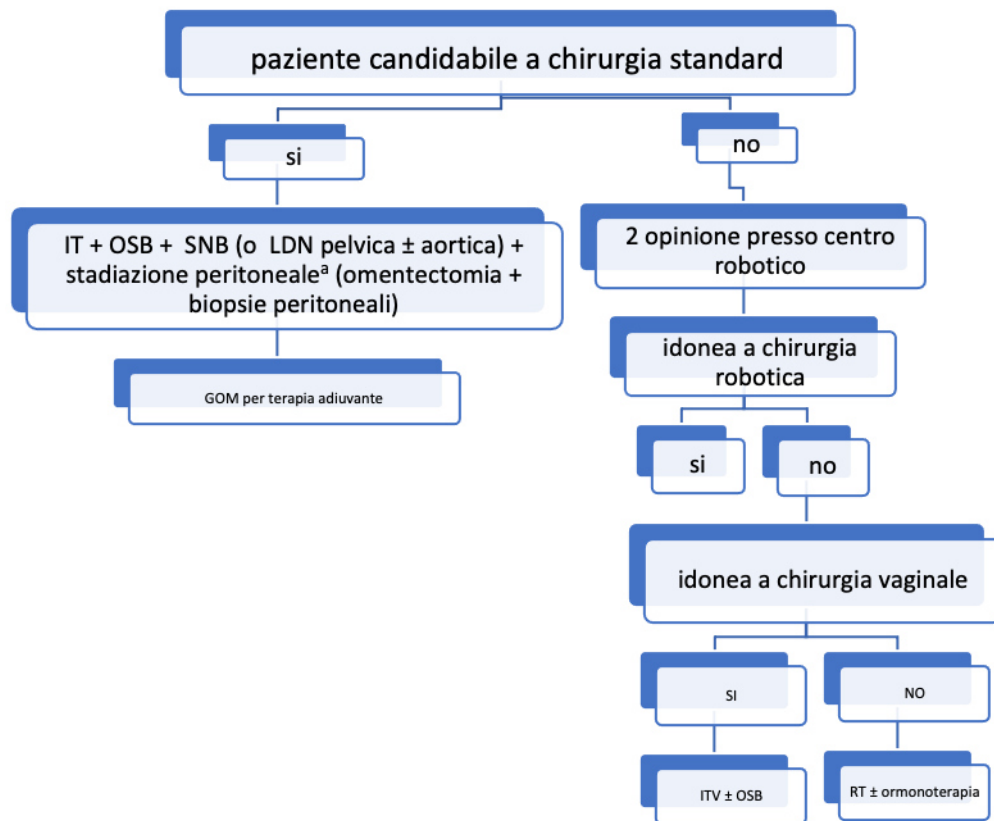
Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all' endometrio in giovane donna desiderosa di prole



*La conservazione delle ovaie può essere presa in considerazione in funzione dell' età'

4.6. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: chirurgia di tumore in apparente stadio iniziale




Indicatori:

Numero di pazienti operate/numero totale di pazienti diagnosticate ($\geq 90\%$)

Numero di pazienti operate per via mini-invasiva/numero totale di pazienti operate (rilevamento del dato)

a) in presenza di carcinoma sieroso o indifferenziato o carcinosarcoma

4.6. Diagrammi di flusso

- Isterectomia extrafasciale con linfadenectomia
- Referto isto-patologico:
- Dimensioni
- Infiltrazione miometriale (percentuale)
- Istotipo
- Grading
- Distanza in mm dalla sierosa
- Stato spazi linfo-vascolari
- Stato spazi perineurali
- Stato infiammatorio intra-/peri-lesionale
- Stato di p53
- Stato della espressione delle proteine codificate dai geni del Mismatch Repair (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)
- POLE- negli stadi I-II con almeno un fattore di rischio (p53abn, MMR-p, invasione miometriale superiore al 50%, grado G3, LVSI, presenza di MELF)
- Eventuali lesioni associate (EIN/EIC)
- Eventuali co-localizzazioni (possibili con alcuni istotipi)
- Stato parametri
- N° linfonodi asportati
- N° linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra- o extra-capsulare.

4.6. Diagrammi di flusso

Gruppi di rischio

Gruppo di rischio [^]	
Basso	Stadio Ia (G1-G2) istotipo endometrioide (MMRd e NSMP), LVSI negativo o focale Stadio I-II, POLEmut
Intermedio	Stadio Ia, G3 istotipo endometrioide (MMRd e NSMP), LVSI negativo o focale Stadio Ia istotipo non endometrioide* e/o p53abn senza invasione miometriale e LVSI negativo o focale Stadio Ib (G1-G2) istotipo endometrioide MMRd e NSMP), LVSI negativo o focale Stadio II G1 istotipo endometrioide (MMRd e NSMP), LVSI negativo o focale
Intermedio -alto	Stadio I istotipo endometrioide (MMRd e NSMP), LVSI sostanziale, indipendentemente dal grado e dalla profondita' di invasione miometriale Stadio Ib G3 istotipo endometrioide (MMRd e NSMP), indipendentemente da LVSI Stadio II G1 istotipo endometrioide (MMRd e NSMP), LVSI sostanziale Stadio II G2-G3 istotipo endometrioide (MMRd e NSMP)
Alto	Qualsiasi stadio e istotipo con p53-abn e invasione miometriale Qualsiasi stadio con istotipo sieroso, indifferenziato, carcinosarcoma e invasione miometriale Stadio III-IVa senza malattia residua indipendentemente dall' istologia e dal profilo molecolare ^a

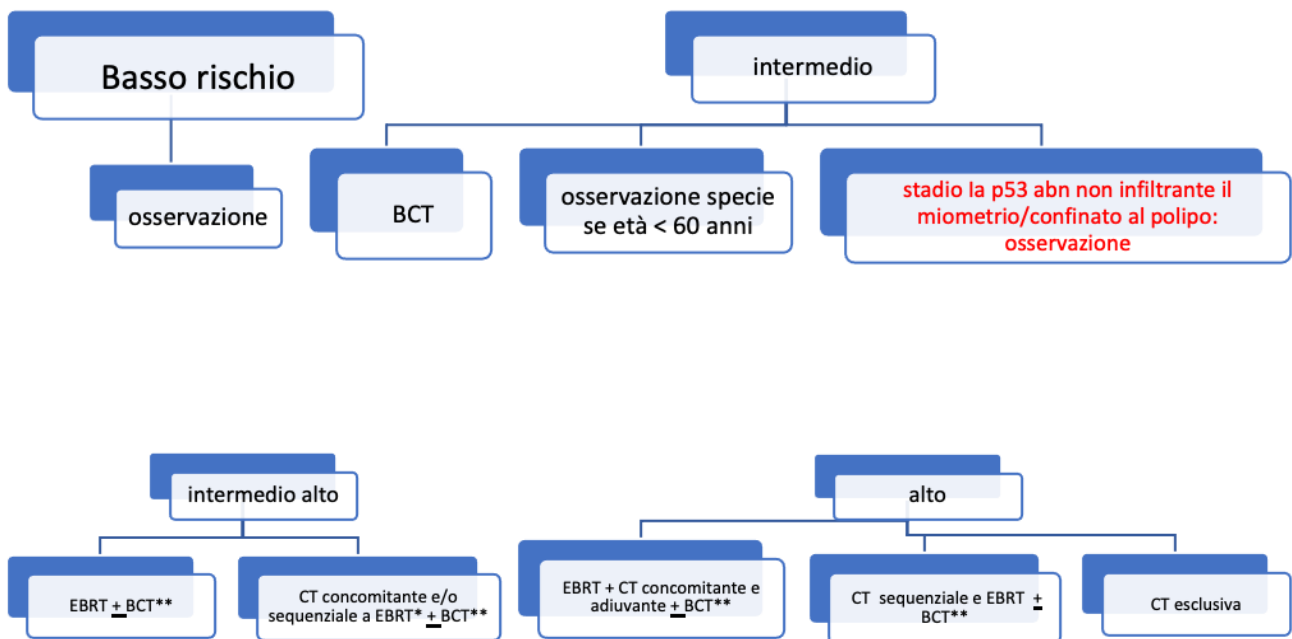
[^]Gli stadi III-IVa con malattia residua o lo stadio IV non rientrano nella classificazione

* sieroso, cellule chiare, carcinoma indifferenziato, carcinosarcoma

Legenda: MMRd, Mismatch Repair deficient; NSMP, profilo molecolare non specifico; LVSI, lymph-vascular space involvment; POLEmut, polimerase ε mutata; p53 abn, p53 anormale; MSI-H, instabilità dei microsatelliti elevata

4.6. Diagrammi di flusso

Algoritmo B: Terapia adiuvante per classe di rischio



Indicatore

numero di casi discussi in ambito GOM/numero di casi totali: $\geq 90\%$

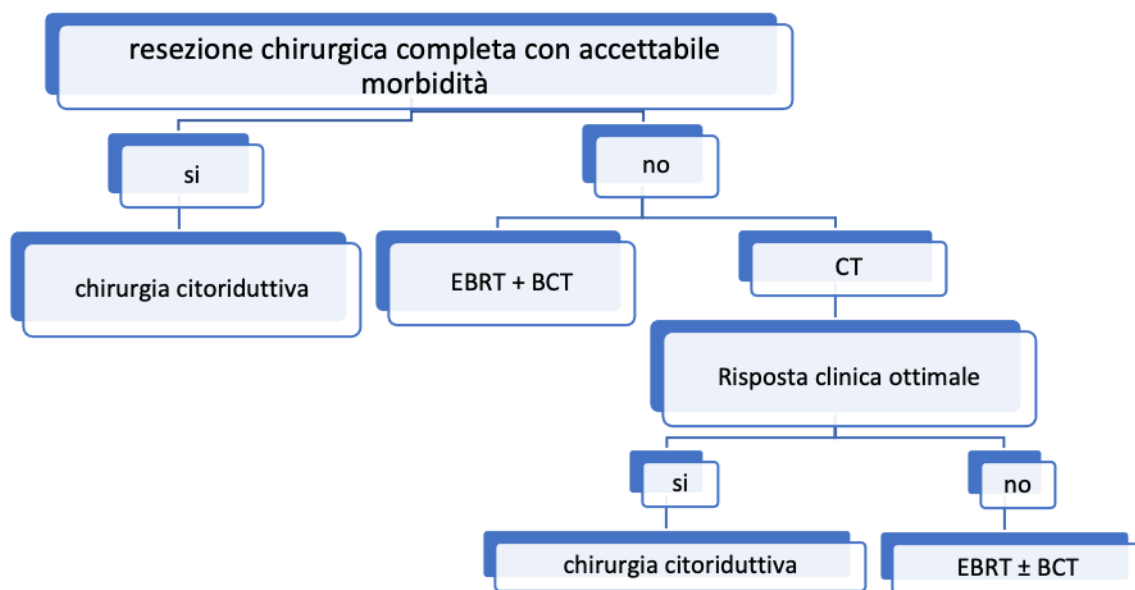
Legenda: BCT, brachiterapia; EBRT, radioterapia esterna pelvica a fasci esterni; CT chemioterapia

* se G3 e/o “substantial LVSI”

** se interessamento cervicale

4.6. Diagrammi di flusso

Algoritmo C: Malattia avanzata



Legenda: EBRT, radioterapia esterna pelvica a fasci esterni; BCT, brachiterapia; CT chemioterapia

Indicatore

numero di casi discussi in ambito GOM/numero di casi totali: $\geq 90\%$

4.6. Diagrammi di flusso

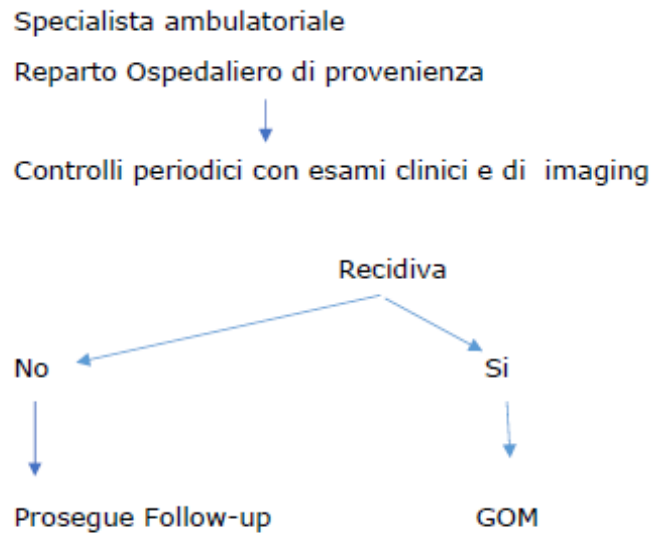
Algoritmo D: Malattia metastatica

Chemioterapia *
ormonoterapia (tumori ER+, PR+)
*Platino/taxolo

Indicatore
numero di casi discussi in ambito GOM/numero di casi totali: $\geq 90\%$

4.6. Diagrammi di flusso

Carcinoma dell' endometrio : Follow-up



Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

4.6. Malattia recidivante

- Chemioterapia con platino \pm taxolo (se non pretrattate con platino o se intervallo libero da platino > 6 mesi)
- Dostarlimab in tumori MSI-H /MMR-d
- Pembrolizumab / lenvatinib in tumori MSS/MMR-p
- Ormonoterapia (tumori ER+, PR+)

Legenda: MSI-H, instabilità dei microsatelliti elevata; MMRd, Mismatch Repair deficient; MSS, microsatelliti stabili; MMRp, Mismatch Repair proficient

5. Carcinoma dell'ovaio

5.1. Epidemiologia

Il GLOBOCAN ha riportato che nel 2020 vi sono stati nel mondo 313.959 nuovi casi di carcinoma dell'ovaio e 207.252 decessi per questa patologia.

Il carcinoma dell'ovaio, che rappresenta il 90% dei tumori maligni della gonade, è la neoplasia ginecologica a prognosi peggiore, sia perché viene diagnosticato in stadio avanzato nel 70-75% dei casi, sia per la mancanza di segni e sintomi specifici e per la assenza di metodiche di screening, sia per l'elevata malignità biologica intrinseca.

Sulla base dell'anatomia patologica e della biologia molecolare, si possono distinguere cinque diversi tipi di carcinoma ovarico: il carcinoma sieroso di alto grado, il carcinoma sieroso di basso grado, il carcinoma endometrioide, il carcinoma a cellule chiare ed il carcinoma mucinoso. Il carcinoma sieroso di alto grado, che è l'istotipo più frequente, presenta mutazioni di p53, mutazioni di BRCA₁₋₂ e deficit di ricombinazione omologa [HRD] nel 96%, 20-22%, e 50% dei casi, rispettivamente.

5.2. Screening e prevenzione

Non vi è indicazione a screening per il carcinoma dell'ovaio nella popolazione generale.

In donne con mutazione del gene BRCA₁ o BRCA₂ è consigliabile uno screening semestrale con visita ginecologica, ecografia pelvica e trans-vaginale, e dosaggio del CA125 a partire dai 25 anni, e va presa in considerazione una ovaro-salpingectomia bilaterale profilattica dopo 35 -40 anni o comunque dopo l'esaurimento del desiderio riproduttivo.

5.3. Diagnosi

La visita ginecologica pone il sospetto di un tumore maligno dell'ovaio se riscontra una tumefazione annessiale di consistenza solida o solido-cistica, a superficie irregolare, fissa rispetto agli organi circostanti, specialmente se bilaterale. Ulteriori segni di forte sospetto sono il riscontro di ascite, di masse omentali o di versamento pleurico.

La paziente deve essere sottoposta ad una ecografia trans-vaginale e pelvica, interpretata secondo i criteri dell'International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) ed associata alla ecografia dell'addome

superiore e al dosaggio sierico del CA 125, e talvolta del CEA e del CA 19.9 (per escludere neoplasie gastroenteriche).

Se il sospetto clinico è confermato, la paziente deve eseguire CT torace-addome-pelvi. La PET/CT alla diagnosi va riservata a casi selezionati, soprattutto per escludere malattia extra-addominale.

Esami endoscopici (colonscopia, esofago-gastro-duodeno-scopia) sono indicati in presenza di un dubbio clinico o radiologico di infiltrazione degli organi contigui o di secondarietà della lesione ovarica.

5.4. Stadiazione

Le neoplasie ovariche sono stadiate secondo la classificazione FIGO (2014).

Il BRCA test deve essere richiesto alla diagnosi in tutte le donne con neoplasia epiteliale non mucinosa e non borderline dell'ovaio, indipendentemente dall'età e dalla storia familiare. In presenza di un test BRCA positivo sul tessuto neoplastico, deve essere eseguito un test genetico su campione di sangue per differenziare le mutazioni somatiche da quelle germinali, che necessitano di una consulenza genetica per la paziente e per i familiari. In tutte le pazienti con carcinoma sieroso ed endometriode di alto grado deve essere richiesto alla diagnosi il test per HRD, previo consenso informato. I test BRCA e HRD sono predittivi di risposta al trattamento con platino, con PARP-inibitori (PARP-i) e con la combinazione olaparib + bevacizumab. La valutazione dell'HRD deve essere eseguita con test validati (in house o commerciali).

5.5. Terapia primaria

5.5.1. Chirurgia

La chirurgia, che riveste un ruolo fondamentale in caso di neoplasia ovarica sospetta a fini sia diagnostici sia terapeutici, dovrebbe essere eseguita in un centro che dispone dell'esame istologico estemporaneo e di un team chirurgico, che oltre al ginecologo oncologo, prevede la presenza in caso di necessità di un chirurgo generale dedicato.

Una chirurgia conservativa (ovaro-salpingectomia monolaterale, con preservazione dell'annessio controlaterale e dell'utero, che deve essere sottoposto a biopsia endometriale per via isteroscopica) è proponibile in giovani pazienti in stadio Ia o Ic₁ donne desiderose di prole con carcinoma sieroso di basso grado, carcinoma endometriode ben differenziato o carcinoma mucinoso di tipo espansile.

Il trattamento chirurgico standard degli stadi iniziali prevede una ovariectomia bilaterale con isterectomia extra-fasciale.

L'intervento conservativo o demolitivo deve sempre comprendere una stadiazione chirurgica intensiva peritoneale e retroperitoneale. L'appendicectomia è indicata in presenza di forme mucinose. Appena disponibile l'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio, il caso deve essere discusso nell'ambito del GOM per valutare la necessità o meno di una chemioterapia adiuvante postoperatoria.

In presenza di un carcinoma in stadio avanzato, la chirurgia citoreduttiva primaria (*primary debulking surgery, PDS*) con l'intento di resecare tutto il tumore macroscopicamente visibile (MR=0) è il gold standard del trattamento, che deve essere preso in considerazione nelle pazienti che per condizioni generali sono in grado di sottoporsi ad un intervento aggressivo e nelle quali l'estensione del tumore (in base alla valutazione clinica, radiologica ed eventualmente laparoscopica o laparotomica) è compatibile con un debulking ottimale. Per quanto riguarda il retroperitoneo ci deve limitare all'asportazione dei linfonodi bulky alle work up preoperatorio o alla valutazione intra-operatoria. Infatti nello studio randomizzato di fase III LION, che ha arruolato pazienti con citoreduzione macroscopicamente completa a livello addominale e senza linfonodi sospetti, la linfadenectomia sistematica pelvica e lombo-aortica non ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale, mentre ha aumentato l'incidenza di complicanze post-operatorie.

I criteri che non rendono proponibile la chirurgia citoreduttiva primaria sono:

- estesa diffusione della malattia che può verificarsi in caso di:
 - infiltrazione diffusa e profonda della radice del mesentere
 - coinvolgimento del tripode celiaco
 - carcinomatosi diffusa del piccolo intestino
 - multiple localizzazioni intraparenchimali epatiche di malattia

La malattia metastatica extra-addominale solitamente costituisce una controindicazione alla citoreduzione eccetto in alcuni casi in cui può essere resecata, come i linfonodi inguinali o ascellari, linfonodi retro-crurali o pericardici, coinvolgimento focale della pleura parietale, metastasi parenchimali polmonari isolate

→ condizioni generali della paziente che non consentano di tollerare una chirurgia così aggressiva:

- ECOG PS >2
- importante comorbidità
- età biologica avanzata
- stato nutrizionale deficitario
- ASA score >3

Qualora la paziente non sia operabile o citoriducibile, viene trattata con la NACT per 3-4 cicli seguita da una chirurgia citoriduttiva di intervallo (interval debulking surgery, IDS) se la malattia è in risposta completa o parziale o è stabile e se le condizioni cliniche lo consentono. Il referto anatomico patologico del pezzo operatorio di IDS dovrebbe riportare anche il Chemotherapy Response Score (CRS) valutato sull' omento. Da studi retrospettivi risulta che le pazienti con CSR= 3 (risposta completa o pressochè completa con nessun residuo tumorale o foci tumorali residui di dimensione massima di 2 mm) hanno una sopravvivenza migliore. Queste osservazioni devono essere confermate in studi prospettici.

Se la paziente non può essere sottoposta a IDS dopo 3-4 cicli di NACT, una citoriduzione chirurgica ritardata può essere presa in considerazione su base individuale dopo altri 2-3 cicli di terapia medica.

In pazienti selezionate con buona risposta alla NACT e malattia residua assente dopo IDS, può essere proposta l'aggiunta di chemioterapia intraperitoneale con ipertermia (HIPEC) seguita dal completamento della chemioterapia sistemica.

È auspicabile che il numero di casi di carcinoma ovarico avanzato sottoposto a PDS o IDS ogni anno per centro sia > 10.

5.5.2. Chemioterapia

5.5.2.1. Chemioterapia negli stadi iniziali

La metanalisi di trial randomizzati su pazienti con carcinoma ovarico iniziale ha dimostrato un vantaggio della chemioterapia adiuvante a base di platino rispetto alla sola osservazione in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale. Tuttavia, secondo alcuni studi retrospettivi, la terapia adiuvante sembrerebbe essere di scarso beneficio nel carcinoma endometrioidale di grado 1-2, nel carcinoma mucinoso o nel carcinoma a cellule chiare. La chemioterapia adiuvante può utilizzare sia il carboplatino in monoterapia sia la combinazione carboplatino/ taxolo. Se viene utilizzato il carboplatino in monochemioterapia sono raccomandati

sei cicli. Se viene utilizzata la terapia di combinazione sono raccomandati sei cicli per l'istotipo sieroso di alto grado (indipendentemente dal sottostadio), e per lo stadio Ic (indipendentemente dall'istotipo), mentre negli altri casi sono raccomandato almeno tre cicli. La terapia adiuvante non è raccomandata nel trattamento di isolate lesioni STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma) evidenziate incidentalmente.

5.5.2.2. Chemioterapia negli stadi avanzati

La chemioterapia standard di prima linea negli stadi avanzati è rappresentata dal regime carboplatino/taxolo trisettimanale, eventualmente associato al bevacizumab in combinazione e in mantenimento, o seguito dal mantenimento con olaparib nelle pazienti responsive con BRCAmut o con niraparib nelle pazienti responsive, indipendentemente dallo stato mutazionale di BRCA, se ad alto rischio (pazienti in stadio III con MR macroscopica dopo PDS, pazienti sottoposte a NACT, o pazienti in IV stadio). La combinazione bevacizumab + olaparib può essere utilizzata in pazienti con BRCA-wt e HRD+. Recenti studi retrospettivi sembrano suggerire che il parametro KELIM, che esprime la clearance del CA125 sierico nei primi 100 giorni di chemioterapia, identifichi le pazienti meno chemioresponsive che potrebbero avere il maggior beneficio dall'aggiunta del bevacizumab. Queste osservazioni devono essere confermate in uno studio prospettico.

Il bevacizumab nel setting neoadiuvante può essere somministrato con sicurezza, ma deve essere eliminato nel ciclo di chemioterapia che precede in quello che segue l'IDS. Non è stato dimostrato che dia un vantaggio in termini di outcome clinico o chirurgico.

Nello studio randomizzato SOLO1, il consolidamento con olaparib per 2 anni nelle pazienti BRCAmut responsive alla chemioterapia migliorava significativamente l'outcome clinico, incrementando la sopravvivenza a 7 anni dal 46.5% al 67.0% (HR= 0.55, 95% CI= 0.40-0.76). L'incidenza di mielodisplasia /leucemia mieloide acuta rimaneva bassa (1.5%) dopo 7 anni di follow-up.

Lo studio PAOLA, condotto in pazienti con carcinoma ovarico avanzato di alto grado sieroso o endometrioidale indipendentemente dallo stato del BRCA, ha riportato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione con la combinazione bevacizumab + olaparib versus bevacizumab +placebo quale terapia di mantenimento in pazienti in risposta completa o parziale dopo chemioterapia di prima linea. Una analisi pre-pianificata ha mostrato che il vantaggio della combinazione era evidente nei tumori con HRD+ ma non in quelli con HRD-. Un up-date dello studio ha riportato che non vi era alcuna differenza di sopravvivenza a 5 anni tra i due

bracci nell'intera popolazione, mentre nel sottogruppo di pazienti HRD+, indipendentemente dallo stato del BRCA, la sopravvivenza a 5 anni era migliore nel braccio che riceveva la terapia di combinazione (65.5% vs 48.4% HR= 0.62, 95%CI= 0.45-0.85)

Lo studio PRIMA, condotto in pazienti a rischio più alto (pazienti in stadio III con MR macroscopica dopo PDS, pazienti sottoposte a NACT, o pazienti in IV stadio) responsive alla chemioterapia di prima linea, ha riportato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione nei soggetti che hanno ricevuto come mantenimento il niraparib fino a 3 anni rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo. Il vantaggio era più indipendente dallo stato del BRCA e dallo stato di HRD.

Le pazienti in risposta dopo chemioterapia di prima linea vengono sottoposte ogni 3-4 mesi ad esame clinico e ginecologico, ad ecografia addomino-pelvica, e al dosaggio del CA 125. Ulteriori indagini (CT, PET/CT) vengono eseguite in presenza di sintomi o di reperti clinico-ultrasonografici sospetti o di una elevazione del CA 125. Alcuni centri preferiscono impiegare in ogni caso la TC nel follow-up di pazienti asintomatiche ad intervalli periodici (ogni 6-12 mesi).

Le pazienti con elevazione del CA 125 in assenza di documentazione clinico-radiologica di recidiva (ripresa biochimica) sono sottoposte solo ad un follow-up più intensivo. Le pazienti con documentata ripresa clinico-radiologica di malattia devono ricevere un trattamento di seconda linea e preferibilmente devono essere rivalutate in ambito GOM.

5.6. Terapia della recidiva

Se la paziente ha avuto una progressione durante trattamento a base di platino (malattia platino-refrattaria) o ha sviluppato una recidiva sintomatica precoce (malattia potenzialmente platino-resistente), è indicata una mono-chemioterapia con una classe di farmaci differenti (taxolo settimanale, doxorubicina liposomiale peghilata [PLD], gemcitabina, topotecan).

Le pazienti potenzialmente platino-responsive (risposta a pregressa terapia con platino, assenza di recidiva sintomatica precoce) vengono trattate con una doppietta di farmaci a base di platino (con taxolo, gemcitabina o PLD) eventualmente associata e/o seguita da terapia di mantenimento (bevacizumab, Parp-i) a seconda dello stato mutazionale di BRCA e dei precedenti trattamenti. Nelle pazienti non pretrattate con bevacizumab o altri farmaci VEGF inibitori, l'aggiunta di questo farmaco antiangiogenico alla chemioterapia con carboplatino/gemcitabina o carboplatino/taxolo migliorava significativamente la sopravvivenza libera da progressione.

Nelle pazienti con mutazione di BRCA responsive al ri-trattamento con platino e non pretrattate con PARP-i, il mantenimento con olaparib migliora significativamente l'intervallo libero da

PDTA tumori
ginecologici
rev. marzo 2024

progressione (come dimostrato dai due trial randomizzati Studio 19 e studio SOLO2). Nello studio randomizzato NOVA, la terapia di mantenimento con niraparib nelle recidive platino-sensibili e platino-responsive ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti con mutazione germinale di BRCA (HR= 0.27, 95% CI= 0.17–0.41), in quelle senza mutazione germinale di BRCA ma con HRD (HR= 0.38, 95% CI= 0.24–0.59) e nell'intera coorte di pazienti senza mutazione germinale di BRCA (HR= 0.45, 95%CI= 0.34–0.61). I risultati finali dello studio non hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza nelle pazienti BRCA-wt e sullo base di tale dato, l'FDA ha ritirato l'indicazione, mantenuta invece al momento da EMA e AIFA.

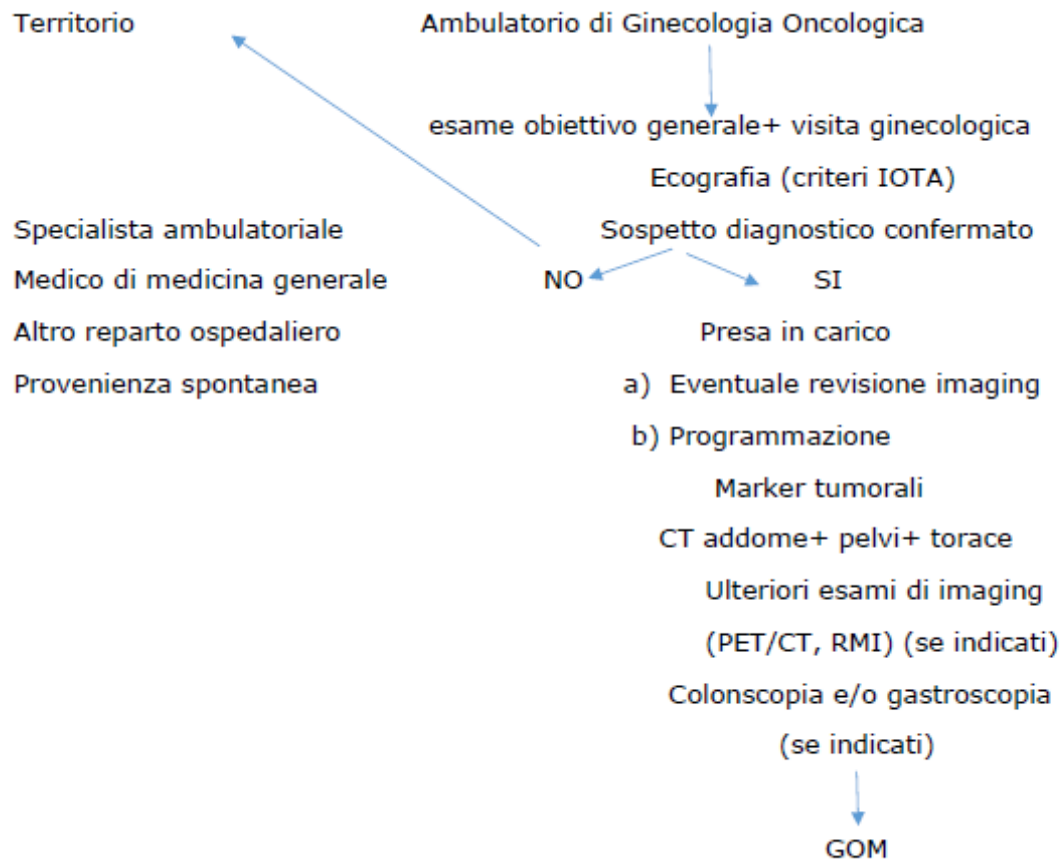
Lo studio randomizzato di fase III INOVATYON ha dimostrato che una doppietta a base di platino rimane il trattamento standard per le pazienti con carcinoma recidivante e intervallo libero da platino di 6-12 mesi. Tuttavia, la combinazione trabectedina/PLD può essere presa in considerazione per le pazienti che hanno ricevuto due precedenti linee a base di platino, che mostrano ipersensibilità al platino o che necessitano di un più lungo tempo di recupero per le tossicità platino-specifiche.

Un subset di pazienti che presentano AGO-score positivo (stadio iniziale o stadio avanzato alla diagnosi con MR assente dopo chirurgia primaria, PS =0 e ascite < 500 cc alla recidiva) possono essere valutate per una chirurgia citoreducente secondaria (*secondary cytoreductive surgery*, SCS) con l'intento di asportare tutta la MR visibile. Come dimostrato dallo studio randomizzato DESKTOP III, la sopravvivenza mediana era 53.7 mesi nelle pazienti randomizzate a SCS seguita da chemioterapia vs 46.0 mesi in quelle trattate con sola chemioterapia (HR= 0.75; 95% CI= 0.59-0.96). Nelle pazienti del braccio SCS la sopravvivenza era 61.9 mesi in quelle con MR= 0 e 27.7 mesi in quelle con MR macroscopica visibile, che quindi andavano peggio delle pazienti non operate.

In presenza di malattia oligometastatica è possibile in casi particolari l'utilizzo di una radioterapia stereotassica, che è compatibile con la prosecuzione dell'eventuale terapia di mantenimento con PARP-i.

5.7. Diagrammi di flusso

Carcinoma ovarico



5.7. Diagrammi di flusso

Carcinoma dell' ovaio

GOM

- > Valutazione estensione malattia
- > Valutazione internistica e anestesiologicala

Malattia apparentemente confinata all' ovaio
Malattia avanzata

Algoritmo A
Algoritmo B

5.7. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all'ovaio

Terapia chirurgica

Asportazione ed esame ist. estemporaneo della massa ovarica → carcinoma invasivo

Stadio clinico

Trattamento chirurgico

IA o IC₁ (desiderio di fertilità) *

OSM + stadiazione chirurgica intensiva

IA (non desiderio di fertilità)

IB

IC₁ (non desiderio di fertilità)

IC₂-IC₃

IT+ OSB + stadiazione chirurgica intensiva

Esame istologico definitivo dei campioni chirurgici

Stadiazione chirurgico- patologica

GOM

*carcinoma sieroso di basso grado, carcinoma endometrioide G1-G2, carcinoma mucinoso espansile

Indicatore:

numero di casi sottoposte a stadiazione chirurgica intensiva/numero totale di casi (≥90%)

5.7. Diagrammi di flusso

Isterectomia totale, annessiectomia bilaterale e stadiazione chirurgica

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Presenza sulla superficie ovarica

Istotipo

Grading

Stato BRCA tumorale (in tutti i tumori non mucinosi e non border-line)

Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

Eventuali colocalizzazioni (possibili con alcuni istotipi)

Stato parametri

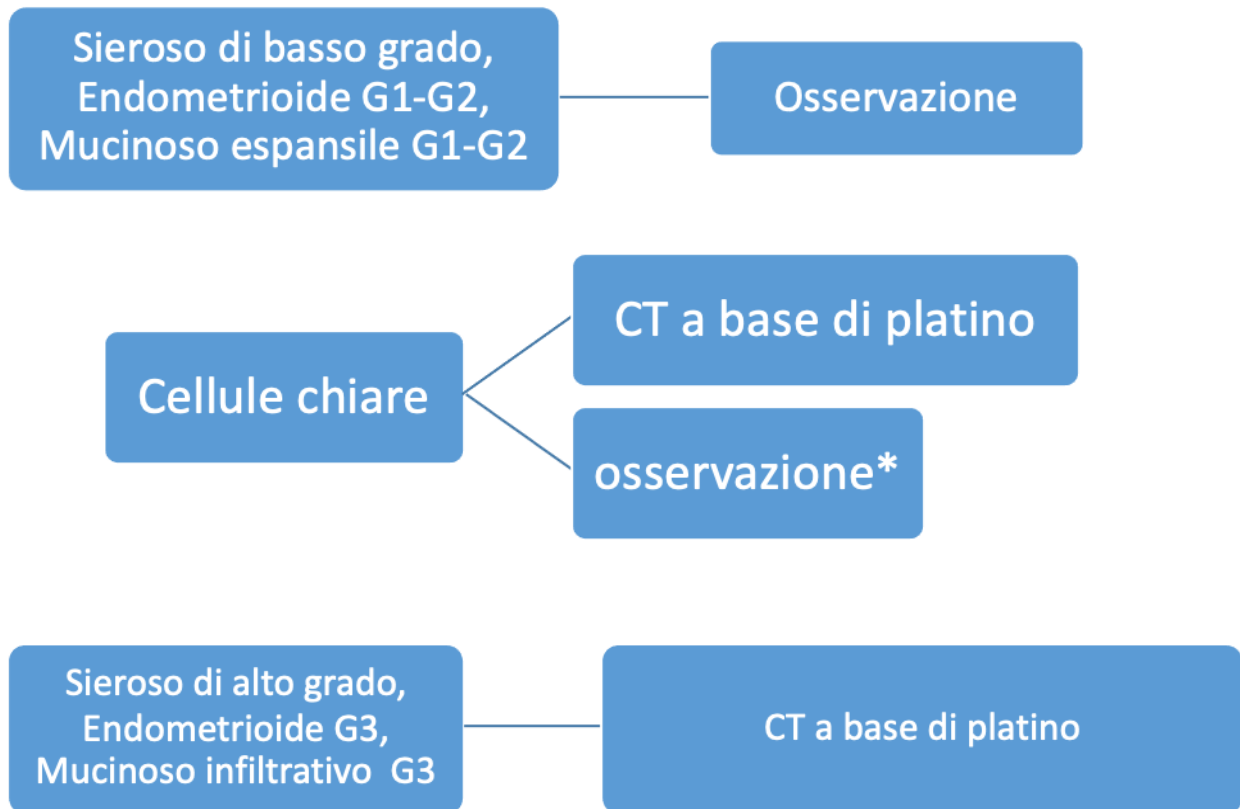
N linfonodi asportati

N linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra-o extracapsulare.

5.7. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all'ovaio

i) Terapia adiuvante: **stadio IA**



*se stadiazione chirurgica completa

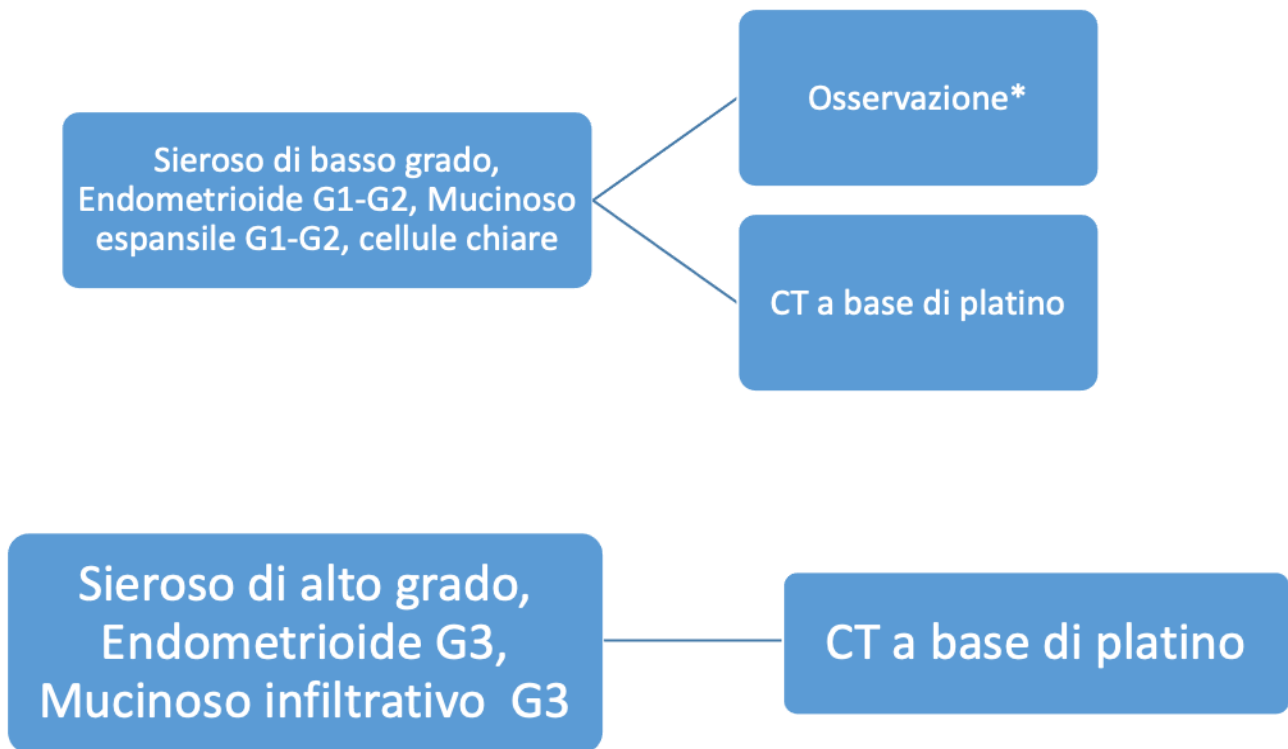
Indicatore:

numero di casi discussi in GOM/ numero di casi totali (>90%)

5.7. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all'ovaio

Terapia adiuvante: **stadio IB-IC₁**



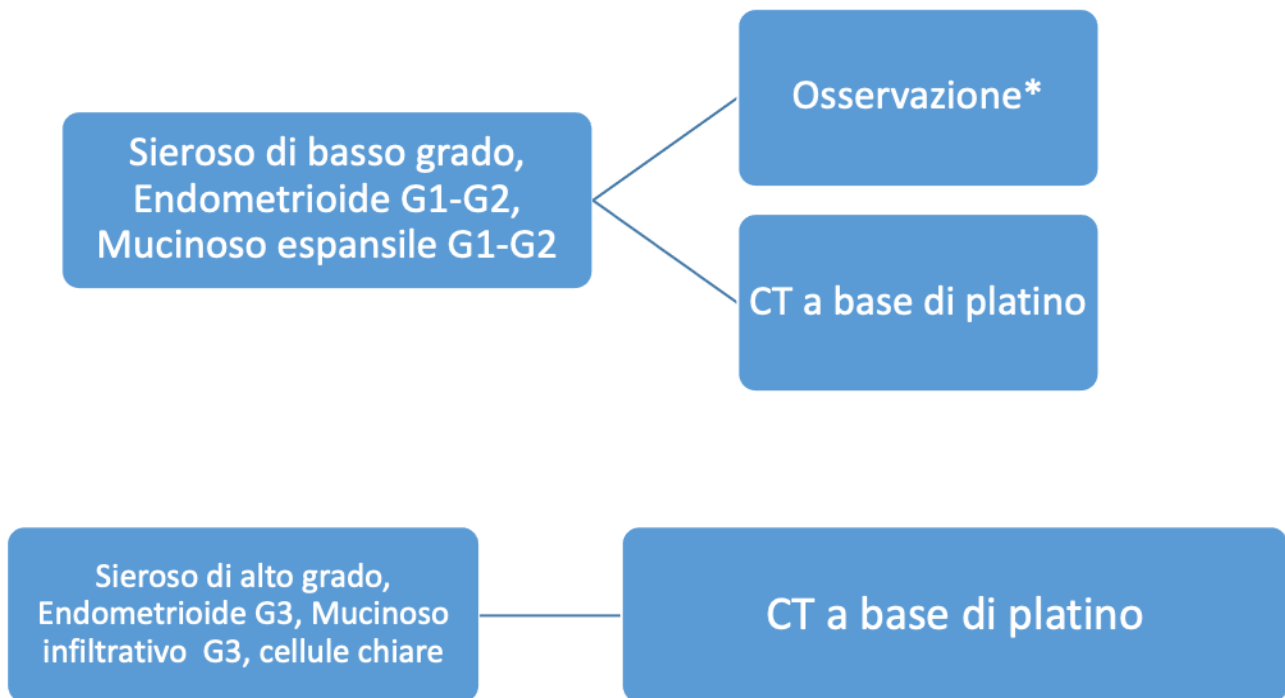
*se stadiazione chirurgica completa

Indicatore:

numero di casi discussi in GOM/ numero di casi totali (>90%)

5.7. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all'ovaio
Terapia adiuvante: **stadio IC₂-IC₃**



*opzionale se stadiazione chirurgica completa

Indicatore:

numero di casi discussi in GOM/numero di casi totali (>90%)

5.7. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: Malattia extra ovarica

Terapia adiuvante: **stadio IIa**

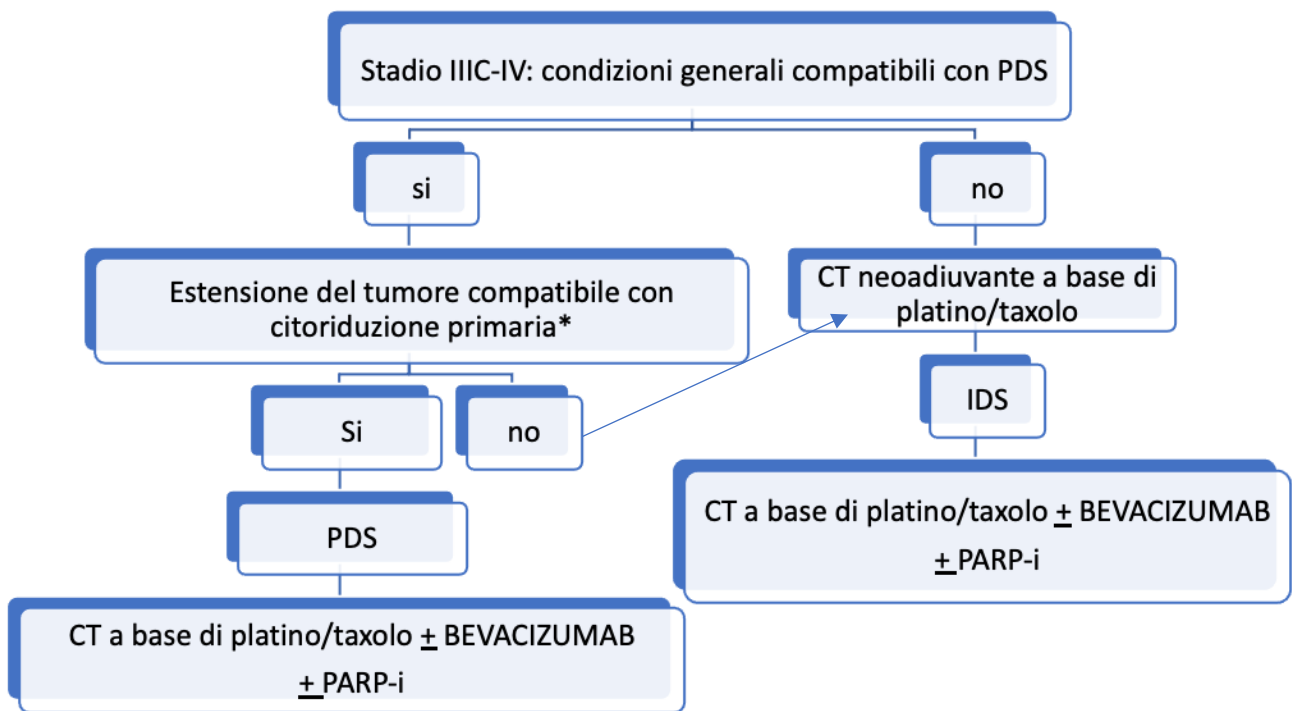


5.7. Diagrammi di flusso

Carcinoma dell'ovaio: Algoritmo B

Stadio clinico IIB-IIIB

PDS



*dopo valutazione clinica, radiologica ed eventualmente laparoscopica e/o laparotomica

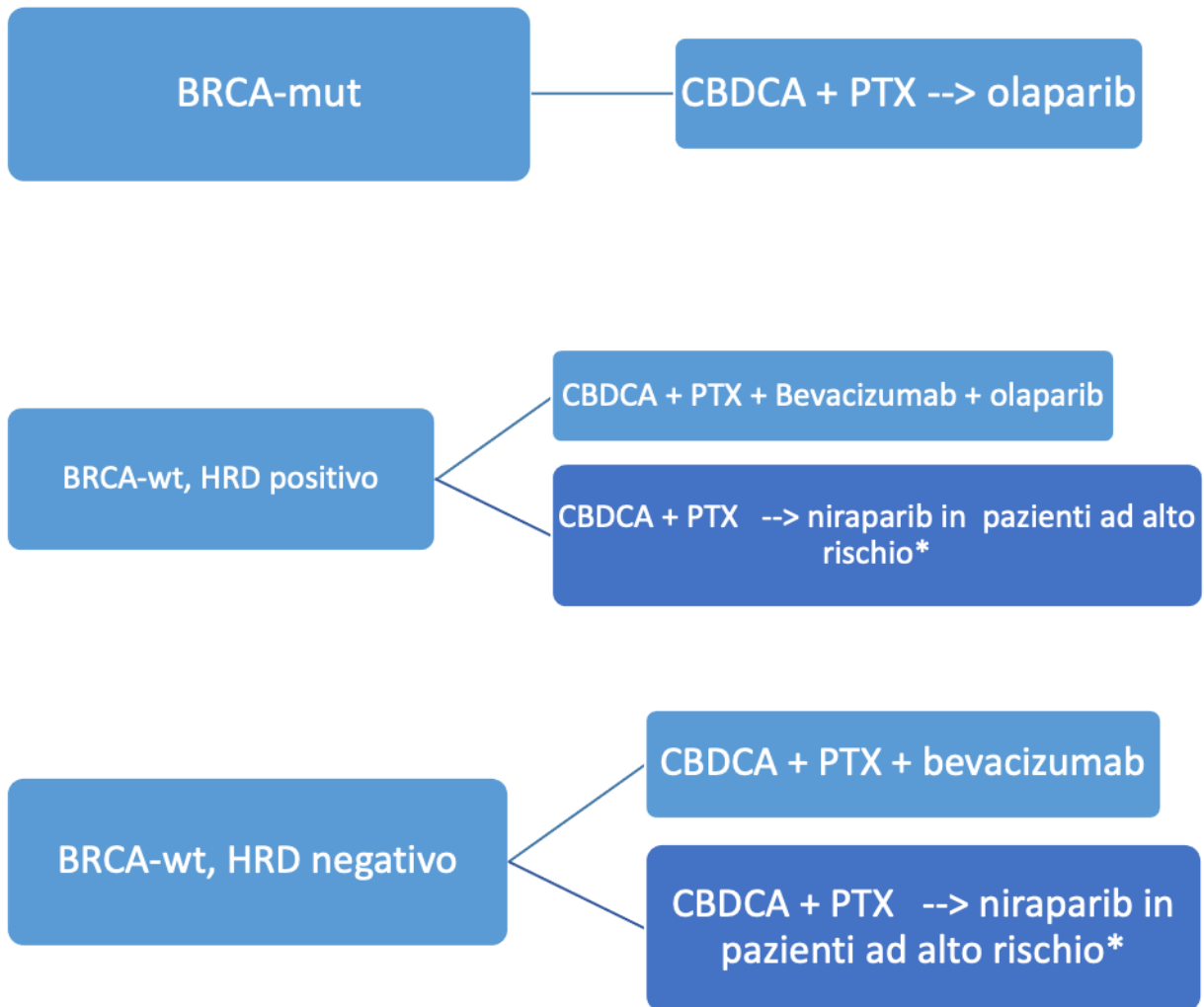
Legenda: PDS: chirurgia citoriduttiva primaria; IDS, chirurgia citoriduttiva di intervallo

Indicatori:

- Numero di pazienti sottoposte a PDS /numero di pazienti diagnosticate (rilevazione del dato)
- Nel gruppo PDS: Numero di pazienti con MR=0 /numero di pazienti operate (rilevazione del dato)
- Nel gruppo PDS: Numero di pazienti con MR<1 cm /numero di pazienti operate (rilevazione del dato)
- Numero di pazienti sottoposta a test BRCA/numero totale di pazienti
- numero di casi discussi in GOM/numero di casi totali (>90%)

5.7. Diagrammi di flusso

Carcinoma dell'ovaio: Algoritmo di trattamento di prima linea

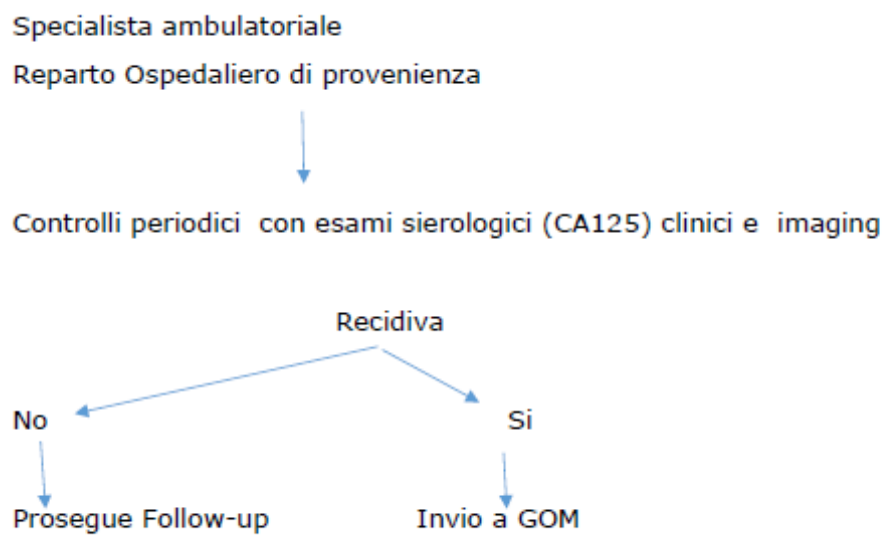


* stadio III con MR macroscopica dopo PDS, pazienti sottoposte a NACT, o stadio IV

Legenda: CBDCA, carboplatino; PTX, taxolo; PDS, chirurgia citoriduttiva primaria, NACT, chemioterapia neoadiuvante

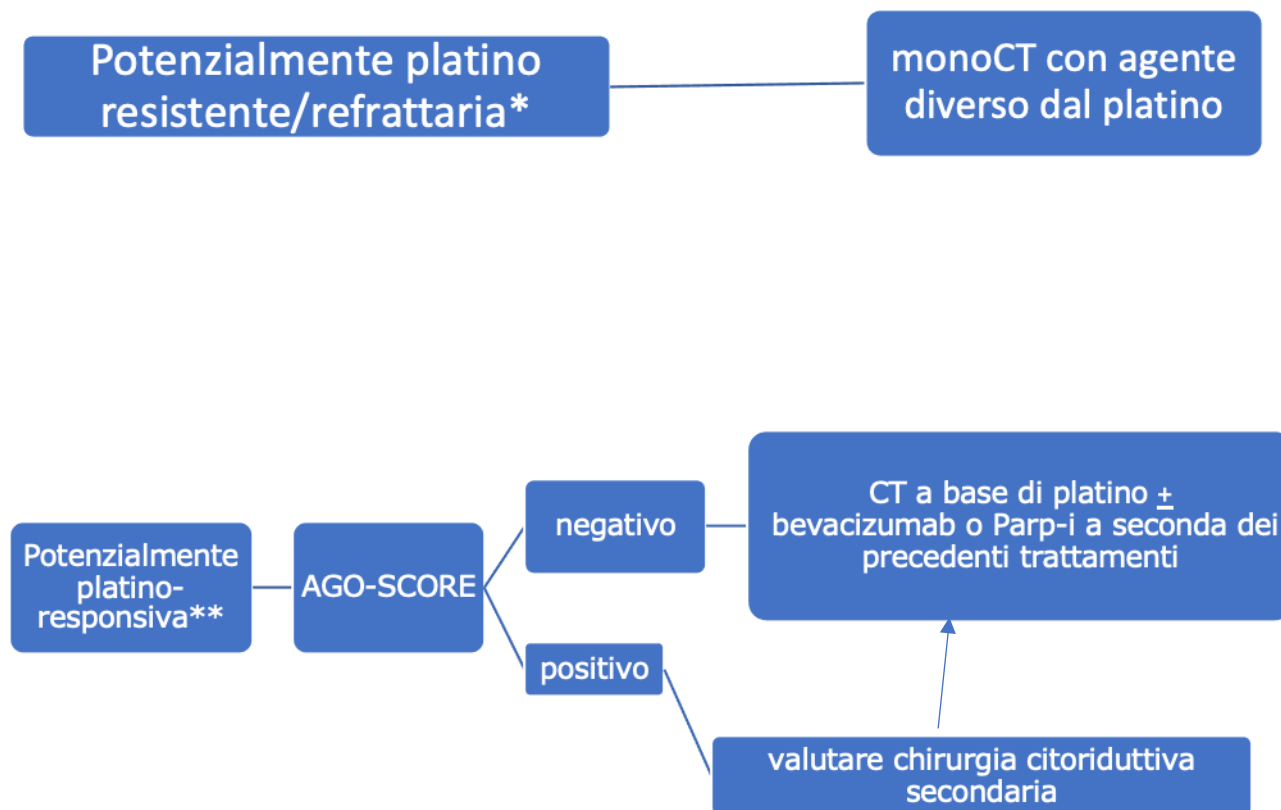
5.7. Diagrammi di flusso

Carcinoma dell' Ovaio: Follow-up



5.7. Diagrammi di flusso

Carcinoma dell'Ovaio: Terapia della recidiva



*progressione durante terapia con platino o recidiva sintomatica precoce

**Risposta a pregressa terapia con platino, senza recidiva sintomatica precoce

Indicatori:

- Numero di casi discussi in ambito GOM/numero totale di casi (>90%)
- Pazienti con recidiva potenzialmente platino-responsiva
- Numero di pazienti ritratte con platino/numero totale di pazienti (rilevazione del dato)
- Numero di pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva secondaria/numero totale di pazienti (rilevazione del dato) \pm

6. Bibliografia

Carcinoma della vulva

- Carli P, De Magnis A, Mannone F, et al. Vulvar carcinoma associated with lichen sclerosus. Experience at the Florence, Italy, Vulvar Clinic. *J Reprod Med*. 2003; 48: 313-8.
- de Hullu JA, van der Zee AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 60: 38-58.
- Gadducci A, Cionini L, Romanini A, et al. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 60: 227-41.
- Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 884-9.
- Fambrini M, Sorbi F, Sisti G, et al. Two-team simultaneous total radical vulvectomy and inguino-femoral lymphadenectomy via separate incisions for locally advanced (FIGO stages IB \geq 4 cm-III) squamous vulvar cancer. *Anticancer Res*. 2014; 34: 7345-50.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, et al. Società Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale, Cento (FE), 2014.
- Hacker NF, Barlow EL. Staging for vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29: 802-11.
- Gill BS, Bernard ME, Lin JF, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol. Oncol*. 2015; 37: 365–72.
- Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM, et al. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: Does distance really matter? *Eur J Cancer* 2016; 65: 139-49.
- Davick JJ, Samuelson M, Krone JT, Stockdale CK. The prevalence of lichen sclerosus in patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2017; 36: 305-9.
- Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Vulvar Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 92-120.
- Rao YJ, Chin RI, Hui C, et al. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol*. 2017; 146: 572-9.
- Brincat MR, Muscat Baron Y. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: an evidence-based insight. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27: 1769-73.
- Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, et al. Surgical management of vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 121-8.
- Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 832-7.
- Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2018; 148: 622-31.
- Micheletti L, Preti M, Cintolesi V, et al. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018; 29: e61.

- Grimm D, Prieske K, Mathey S, et al. Superficially invasive stage IA vulvar squamous cell carcinoma-therapy and prognosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29: 466-73.
- Raimond E, Delorme C, Ouldamer L, et al. Surgical treatment of vulvar cancer: Impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45: 2109-14.
- Te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019; 154: 266-75.
- Gadducci A, Aletti GD. Locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A challenging question for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2020; 158: 208-17.
- Serre E, Raimond E, Diguisto C, et al. Inguino-femoral radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma: clues to revised indications in patients with only one intracapsular lymph node metastasis. *Acta Oncol*. 2020; 59: 518-24.
- Corrado G, Cutillo G, Fragomeni SM, et al. Palliative electrochemotherapy in primary or recurrent vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30: 927-31.
- Ashmore S, Crafton SM, Miller EM, et al. Optimal overall treatment time for adjuvant therapy for women with completely resected, node-positive vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 161: 63-9.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-49.
- Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW, et al. Radiotherapy versus inguinofemoral lymphadenectomy as treatment for vulvar cancer patients with micrometastases in the sentinel node: results of GROINSS-V II. *Clin Oncol*. 2021; 39: 3623-33.
- Wagner MM, van der Zee AGJ, Oonk MHM. History and updates of the GROINSS-V Studies. *Cancers (Basel)*. 2022; 14: 1956.
- Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et al. Prognostic role of perineural invasion in vulvar squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2022; 48: 2354-9.
- Nguyen NT, Zhao X, Ponzini M, et al. Time to completion of radiation treatment un locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva and the impact on survival. *Gynecol Oncol*. 2022; S0090-8258(22)01838-8. Online ahead of print
- Shapira-Frommer R, Mileschkin L, Manzyuk L, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for patients with previously treated advanced vulvar squamous cell carcinoma: Results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol* 2022; 166: 211-8.
- Macchia G, Casà C, Ferioli M, et al. Observational multicenter Italian study on vulvar cancer adjuvant radiotherapy (OLDLADY 1.2): a cooperation among AIRO Gyn, MITO and MaNGO groups. *Radiol Med*. 2022; 127: 1292-302.
- Gans EA, Portielje JEA, Dekkers OM, et al. Frailty and treatment decisions in older patients with vulvar cancer: A single-center cohort study. *J Geriatr Oncol*. 2023; 14: 101442.
- Bogani G, Palaia I, Perniola G, et al. An update on current pharmacotherapy for vulvar cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2023; 24: 95-103.
- Gadducci A, Simonetti E, Cosio S, et al. Positive p16 immunostaining is an independent prognostic variable for disease-free survival and overall survival in patients with squamous cell

carcinoma of the vulva treated with radical surgery and inguinofemoral lymphadenectomy: an Italian single center retrospective study. *Anticancer Res.* 2023; 43: 1643-8.

- Cordoba Largo S, Rodriguez Rodriguez I, Rodriguez Villalba S, et al. Radiation therapy for vulvar cancer: consensus technical guidelines of the GINECOR working group of the Spanish Society of Radiation Oncology. Part 2: radiotherapy recommendations. *Clin Transl Oncol.* 2023. doi: 10.1007/s12094-023-03101-z. Online ahead of print

-

2. Carcinoma della cervice uterina

- IARC Working Group on Evaluation of Cervical Screening Programmes: Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening policies. *Br Med J* 1986; 293: 659-64.
- Female genital mutilation and noninvasive cervical abnormalities and invasive cervical cancer in Senegal, West Africa: A retrospective study (Allison L. Osterman, Rachel L. Winer, Geoffrey S. Gottlieb et al), pubblicato sulla rivista *International Journal of Cancer*.
- Commissione Oncologica Nazionale: Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervico-carcinoma uterino. In: Linee Guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 127 del 1° giugno 1996.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997; 350: 535-40.
- Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *Clin Oncol.* 2002; 20: 179-88.
- Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2): CD001774.
- Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3): CD002225.
- Buda A, Fossati R, Colombo N, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4137-45.
- Vale C, Tierney J, Stewart L. Concomitant chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol.* 2006; 100: 442-3.
- Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. 2006. http://www.salute.gov.it/imgs/C17pubblicazioni_774_allegato.pdf
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 547-55.

- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765-74.
- Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M, et al. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *Int J Cancer* 2007; 121: 2729-34.
- Ronco G, Brezzi S, Carozzi F et al. The new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007; 107 (Suppl 1).
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a randomised controlled trial comparing Human Papillomavirus testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 492-501.
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649-55.
- Maggioni A, Roviglione G, Landoni F, et al. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol*. 2009; 114: 64-8.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. New technologies for cervical cancer screening (NTCC) working group. Efficacy of Human Papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249-57.
- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): CD008285.
- Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A, De Marco L et al. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Concurrent infections with multiple human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1633-7.
- HTA Report: Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (3-4).
- Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, et al. American Brachytherapy Society Consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012; 11: 47-52.
- Lee LJ, Das IJ, Higgins SA, et al. American Brachytherapy Society Consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012; 11: 53-7.
- Protocollo regionale per la gestione delle citologie anormali e del follow-up post-trattamento delle lesioni precancerose della cervice uterina in "I programmi di screening della regione toscana - Quattordicesimo rapporto annuale
- ([http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/14%C2%B0%20Rapporto%20Annuale%20Programmi%20Screening 2013.pdf](http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/14%C2%B0%20Rapporto%20Annuale%20Programmi%20Screening%202013.pdf))

- Gadducci A, Sartori E, Maggino T, et al. Pathological response on surgical samples is an independent prognostic variable for patients with Stage Ib2-IIb cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: an Italian multicenter retrospective study (CTF Study). *Gynecol Oncol.* 2013; 131: 640-4.
- Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi FM, et al. New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Clinical impact of the analytical specificity of the hybrid capture 2 test: data from the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) study. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2901-7.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of our European randomized controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-32.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, et al. Società Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale, Cento (FE), 2014.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 734-43.
- Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero (<https://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/Screening.pdf> 2015; suppl 1: e1-72)
- Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2016; 120: 441-46.
- Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 (suppl. 4): iv72-iv83.
- Landoni F, Colombo A, Milani R, et al. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* 2017; 28: e34.
- Salihi R, Leunen K, Moerman P, et al. Neoadjuvant weekly paclitaxel-carboplatin is effective in stage I-II cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27: 1256-60.
- Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 http://salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf
- Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2018; 127: 404-6.
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1895-904.
- Melamed A, Margul D J, Chen L. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1905-14.
- Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage Ib2, IIa, or IIb squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 1548-55.
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019
- (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf2)

- Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 135: 103-14.
- Kim SI, Cho JH, Seol A, et al. Comparison of survival outcomes between minimally invasive surgery and conventional open surgery for radical hysterectomy as primary treatment in patients with stage IB1-IIA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2019; 153: 3-12.
- Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29: 1072-6.
- Kenter G, Greggi S, Vergote I, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol* 37, 2019 (Suppl; abstr 5503).
- Chargari C, Deutsch É, Blanchard P, et al. Brachytherapy: an overview for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 386–401.
- Chargari C, Renard S, Espenel S, et al. Can stereotactic body radiotherapy replace brachytherapy for locally advanced cervical cancer? French society for radiation oncology statement. *Cancer Radiother* 2020; 24: 706-13.
- Gadducci A, Cosio S. Pharmacological Treatment of Patients with Metastatic, Recurrent or Persistent Cervical Cancer Not Amenable by Surgery or Radiotherapy: State of Art and Perspectives of Clinical Research. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2678.
- Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18: 660-6.
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second edition Supplements <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af>
- Gadducci A, Cosio S. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: review of the literature and perspectives of clinical research. *Anticancer Res*. 2020; 40: 4819-28.
- Haesen J, Salihi R, Van Gorp T, et al. Radical hysterectomy without adjuvant radiotherapy in patients with cervix carcinoma FIGO 2009 IB1, with or without positive Sedlis criteria. *Gynecol Oncol*. 2021; 162: 539-45.
-
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-49.
- Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 609-19.
- Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 538-47.
- Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, et al. Adjuvant systemic therapy after chemirradiation and brachytherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13: 1880.

- Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1856-67.
- Martinez A, Lecuru F, Bizzarri N, et al. Para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer (PAROLA trial): a GINECO, ENGOT, and GCIG study. *Int J Gynecol Cancer*. 2023; 33: 293-8.
- Chargari C, Peignaux K, Escande A, et al. Radiotherapy of cervical cancer. *Cancer Radiother*. 2022; 26: 298-308.
- De SK. Tisotumab Vedotin: the first FDA-approved antibody-drug conjugate for cervical cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2022; 22: 2808-10.
- Bizzarri N, Dostálek L, van Lonkhuijzen LRCW, et al. Association of hospital surgical volume with survival in early-stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2023; 141: 207-14.
- Monk BJ, Tewari KS, Dubot C, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24: 392-402.
- Ramirez PT, Pareja R, Viveros-Carreño D, Frumovitz M. Open radical hysterectomy: The new standard of care in early-stage cervical cancer. *BJOG*. 2023. doi: 10.1111/1471-0528.17408. Online ahead of print.
- Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 172: 103638.

3. Carcinoma dell' endometrio

- Janda M, Gebiski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 772-80.
- Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010;46: 2422-31.
- Scotti V, Borghesi S, Meattini I, et al. Postoperative radiotherapy in stage I/II endometrial cancer: retrospective analysis of 883 patients treated at the University of Florence. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20: 1540-8.
- Gadducci A, Greco C. The evolving role of adjuvant therapy in endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 78: 79-91.
- Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104: 1625-34.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013; 497: 67-73.

- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, et al. Società Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale, Cento (FE), 2014.
- Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210: 363.e1-363.e10.
- Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (9): CD007585.
- Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015; 28: 836-44.
- Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol.* 2016; 140: 394-9.
- Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer *Cancer.* 2017; 123: 802-13.
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023.FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162: 383-94.
- Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317: 1224-33.
- de Boer SM, Powell ME, MilesShkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 295-309.
- Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al.Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br. J Cancer.* 2018; 119: 1067-74.
- Cibula D, Abu-Rustum NR, Fischerova D, et al. Surgical treatment of "intermediate risk" lymph node negative cervical cancer patients without adjuvant radiotherapy-A retrospective cohort study and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2018; 151: 438-43.
- Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2019: 1801575.
- Kruse AJ, Ter Brugge HG, de Haan HH, et al. Vaginal hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy may be an alternative treatment for endometrial cancer patients with medical co-morbidities precluding standard surgical procedures: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29: 299-304.
- de Boer SM, Powell ME, MilesShkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): Patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20: 1273–1285.
- León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 3388-97.

- Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical Activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6: 1766-72.
- León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2020; 250: 312-22.
- Gadducci A, Cosio S Pharmacological treatment of advanced, persistent or metastatic endometrial cancer: state of the art and perspectives of clinical research for the Special Issue "Diagnosis and Management of Endometrial Cancer". *Cancers (Basel).* 2021; 13: 6155.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31: 12-39.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-49.
- Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19: 888-95.
- Peters EEM, León-Castillo A, Smit VTHBM, et al. Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2022; 41: 220-6.
- Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer.* 2022; 10: e003777.
- Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386: 437-48.
- Wortman BG, Post CCB, Powell ME, et al. Radiation therapy techniques and treatment-related toxicity in the PORTEC-3 trial: comparison of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022; 112: 390-9.
- Lorusso D, Danesi R, Locati LD, et al. Optimizing the use of lenvatinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced endometrial carcinoma. *Front Oncol.* 2022; 12: 979519.
- van den Heerik ASVM, Horeweg N, Creutzberg CL, Nout RA. Vaginal brachytherapy management of stage I and II endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2022; 32: 304-10.
- Marth C, Tarnawski R, Tyulyandina A, et al. Phase 3, randomized, open-label study of pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy for first-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: ENGOT-en9/LEAP-001. *Int J Gynecol Cancer.* 2022; 32 :93-100.
- RAINBO Research Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer.* 2022; 33: 109-17.
- Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. ESMO Guidelines Committee Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33: 860-77.

- Garzon S, Mariani A, Day CN, et al. Overall survival after surgical staging by lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: a national cancer database study. *Int J Gynecol Cancer*. 2022; 32: 28-40.
- Betella I, Fumagalli C, Rafaniello Raviele P, et al. A novel algorithm to implement the molecular classification according to the new ESGO/ESTRO/ESP 2020 guidelines for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Jun 22. doi: 10.1136/ijgc-2022-003480. Online ahead of print.
- Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, et al. ESGO/ESHRE/ESGE guidelines for the fertility-sparing treatment of the patients with endometrial carcinoma. *Hum Reprod Open*. 2023; 2023(1):hoac057.
- Dinoi G, Ghoniem K, Murad MH, et al. Minimally invasive compared with open surgery in high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2023; 141: 59-68.
- Harkenrider MM, Abu-Rustum N, Albuquerque K, et al. Radiation therapy for endometrial cancer: an American Society for Radiation Oncology clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2023; 13: 41-65.
- Karpel H, Slomovitz B, Coleman RL, Pothuri B. Biomarker-driven therapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2023; 33: 343-50.
- Makker V, Aghajanian C, Cohn AL, et al. A phase Ib/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): long-term efficacy and safety update. *Clin Oncol*. 2023; 41: 974-9.
- Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2023; doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Online ahead of print.

4. Carcinoma dell'ovaio

- Colombo N, Pecorelli S. What have we learned from ICON1 and ACTION? *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13 (Suppl 2): 140-3.
- Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 71: 43-52.
- Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 982-7.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 943-53.
- Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3323-9.
- Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 951-63.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2473-83.

- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2484-96.
- Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011; 22: 39-48.
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2039-45.
- Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol*. 2013; 131: 341-6.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, et al. Società Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale Cento (FE), 2014.
- Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014; 124: 1-5.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852–61.
- Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (12): CD004706.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 386: 249-57.
- Böhm S, Faruqi A, Said I, et al. Chemotherapy response score: development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *N. J Clin Oncol*. 2015; 33: 2457-63.
- Janco JM, Kumar A, Weaver AL, et al. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gynecol Oncol*. 2016; 141: 140-7.
- Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016; 374: 738-48.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154–64.
- Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol*. 2017; 28: 727-32.
- Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27: 1534-42.
- Aletti GD, Garbi A, Messori P, et al. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit. *Gynecol Oncol*. 2017; 144: 468-73.

- Weren RD, Mensenkamp AR, Simons M, et al. Novel BRCA1 and BRCA2 tumor test as basis for treatment decisions and referral for genetic counselling of patients with ovarian carcinomas. *Hum Mutat* 2017; 38: 226–35.
- Oseledchik A, Leitao MM, Konne, J, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: a surveillance, epidemiology, and end results cohort study, 2000-2013. *Ann Oncol* 2017; 28: 2985–93.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274–84.
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1949–61.
- Mirza MR, Pignata S, Ledermann JA. Latest clinical evidence and further development of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29: 1366-76.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2495-505.
- Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med*. 2019; 380: 822-32.
- Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29: 1327-31.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416–28.
- Gonzalez-Martin A, Pothur, B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2391–402.
- Miller RE, Leary A, Scott CL, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31: 1606-22.
- Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30: 1657-64.
- Colombari O, Tod M, Peron J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancers: best candidates among high-risk disease patients (ICON-7). *JNCI Cancer Spectr*. 2020; 4: pkaa026.
- Gadducci A, Aletti GD, Landoni F, et al. Management of ovarian cancer: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *Tumori* 2021; 107: 100-9.
- Gadducci A, Multinu F, Cosio S, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2021; 162: 741-50.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-49.

- Vergote I, Ray-Coquard I, Anderson DM, et al. Population-adjusted indirect treatment comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 trials evaluating maintenance olaparib or bevacizumab or the combination of both in newly diagnosed, advanced BRCA-mutated ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2021; 157: 415-23.
- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 620-31.
- Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 1721-31.
- Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385: 2123-31.
- Colombo N, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021; 32: 1300-3.
- Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20: 972-80.
- You B, Purdy C, Copeland LJ, et al. Identification of patients with ovarian cancer experiencing the highest benefit from bevacizumab in the first-line setting on the basis of their tumor-intrinsic chemosensitivity (KELIM): the GOG-0218 validation study. *J Clin Oncol*. 2022; 40: 3965-74.
- **Vergote I, González-Martín A, Ray-Coquard I, et al. European experts' consensus** European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. ***Ann Oncol*. 2022; 33: 276-87.**
- Harter P, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Gynecol Oncol*. 2022; 164: 254-64.
- González-Martín A, Desauw C, Heitz F, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer*. 2022; 174: 221-31.
- Ray-Coquard IL, Leary A, Pignata S, et al. Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S808-S869.
- O'Cearbhaill RE, Pérez-Fidalgo JA, Monk BJ, et al. Efficacy of niraparib by time of surgery and postoperative residual disease status: A post hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Gynecol Oncol*. 2022; 166: 36-43.
- Filis P, Mauri D, Markozannes et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*. 2022; 7:100586.

- DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41: 609-17.
- Colombo N, Gadducci A, Sehouli J, et al. INOVATYON/ ENGOT-ov5 study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/pegylated liposomal doxorubicin (PLD) followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. *Br J Cancer*. 2023 Feb 9. doi: 10.1038/s41416-022-02108-7. Online ahead of print.
- Monk BJ, González-Martin A, Buckley L, et al. Safety and management of niraparib monotherapy in ovarian cancer clinical trials. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Feb 15. doi: 10.1136/ijgc-2022-004079. Online ahead of print.